

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1934

N° 11

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

Pierre RECEVEUR

Né le 10 Septembre 1911, à NERSAC (Charente)

Contribution à l'Etude de l'influence des hormones antéhypophysaires sur l'appareil génital des oiseaux

JURY

Président : Léon BINET, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Assesseurs : M. LESBOUYRIES. } Professeurs à l'Ecole Nationale
M. MAIGNON. } Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de l'INFLUENCE des HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES
sur l'APPAREIL GÉNITAL des OISEAUX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1934

N° 11

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

Pierre RECEVEUR

Né le 10 Septembre 1911, à NERSAC (Charente)

Contribution à l'Etude de l'influence
des hormones antéhypophysaires
sur l'appareil génital des oiseaux

JURY

Président : Léon BINET, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

<i>Assesseurs</i> : M. LESBOUYRIES.	} Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
M. MAIGNON.	

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGES DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique, Zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique.....	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies.	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale.....	LETARD.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale..	SIMONNET.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale..	VERGE.

CHEF DE TRAVAUX AGREGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN, MOUSSU (R.), VALADE, GORET, BRION, BERTHELON, CARPENTIER

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



*A la terre qui m'a vu naître et qui
m'appelle à elle.*

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

En remerciement de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LESBOUYRIES

Qui nous a permis de réaliser ce travail en mettant son laboratoire à notre entière disposition et que nous tenons à remercier ici particulièrement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAIGNON

Qui a bien voulu s'intéresser à notre ouvrage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SIMONNET

Qui nous a donné l'idée de ce travail et n'a cessé de nous être un guide bienveillant dans son exécution et sa rédaction; qu'il trouve ici nos respectueux remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Directeur de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort

Nous le remercions ici de la bonté dont il a toujours fait preuve envers nous, en nous accueillant dans son laboratoire pendant la durée de nos études.

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de l'INFLUENCE des HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES
sur l'APPAREIL GÉNITAL des OISEAUX

Introduction

Le rôle joué dans le fonctionnement normal de l'économie par les glandes endocrines se révèle de plus en plus important au fur et à mesure qu'on approfondit leur étude.

A la suite des recherches de BROWN-SEQUARD sur la sécrétion interne du testicule, de nombreux auteurs ont montré le rôle de tout premier plan dans la conservation de la vie du sujet, ou tout au moins dans l'accomplissement de fonctions vitales importantes, de glandes, qui n'avaient paru tout d'abord n'être que d'un intérêt secondaire. En particulier, les recherches faites sur l'hypophyse ont révélé l'importance des fonctions qu'elle assume dans l'économie.

Elles ont permis de constater que cette glande, simple à première vue, est en réalité formée au moins de deux parties distinctes : un lobe antérieur : l'antéhypophyse, un autre postérieur la post-hypophyse à actions physiologiques différentes.

C'est sur la partie antérieure, caractérisée surtout par ses deux actions sur le système génital et sur la croissance que portera ce travail.

L'expérimentation des chercheurs sur ce sujet a été très complexe, d'abord par les procédés employés (ablation totale ou partielle de la glande, hyperpituitarisme réalisé par différents modes : ingestion, transplants, injection d'extraits) puis par le matériel de laboratoire (rat, souris, chat, chien, pigeon, canard, etc.).

Les expériences ont été nombreuses, et souvent leurs résultats contradictoires: ceux en particulier obtenus sur les oiseaux et les mammifères ne concordent pas.

Devant cet ensemble de faits, nous nous proposons ici, après avoir étudié la glande hypophyse et sa physiopathologie dans une première partie, de rechercher l'action de l'antéhypophyse sur les oiseaux mâles, et de comparer avec ce qui se passe chez les mammifères.

Pour la plus grande correction de nos opérations la méthode expérimentale que nous emploierons sera celle des injections parentérales de glande ou d'extraits de glande, toujours identiquement préparés, vérifiés et titrés physiologiquement sur la souris, évitant ainsi les erreurs dues aux difficultés d'asepsie de la méthode des transplants, et à l'ignorance où l'on est lorsqu'on fait ingérer une glande, des actions que font subir à ses principes actifs les sucs digestifs.

L'animal d'expérience choisi est le coq, matériel nouveau, facile à se procurer.

Nos expériences effectuées durant trois années, nous portent à conclure que les oiseaux réagissent à l'hyperpituitarisme d'une manière toute autre que les mammifères, souris et rats en particulier.

PREMIERE PARTIE

L'HYPOPHYSE

I. — Anatomie

SITUATION ANATOMIQUE. — L'hypophyse, glande ou corps pituitaire est un organe impair et médian, enveloppé par un prolongement de la dure-mère, situé dans une dépression particulière de la selle turcique.

Elle est reliée à l'hypothalamus par un pied, formé de substance nerveuse, dans lequel pénètre plus ou moins profondément un infundibulum, prolongement du troisième ventricule cérébral.

RAPPORTS. — L'hypophyse est en rapport avec le chiasma optique, l'artère carotide primitive, l'artère ophthalmique, le sinus caverneux et le sinus coronaire.

Elle est exposée à des compressions de tissus osseux voisins (selle turcique, apophyses clinoides) et d'une manière inverse son hypertrophie peut amener des troubles variables, en particulier la compression du nerf optique provoquant l'hémianopsie.

ASPECT DE L'HYPOPHYSE. — L'aspect, le volume et le poids sont variables suivant l'espèce animale considérée :

Porc: 0 gr. 20; cheval: 1 gr. 80; bœuf: 2 gr., quelquefois plus; homme: 1 gr.

Elle est généralement plus lourde chez la femelle que chez le mâle.

A l'œil nu, on distingue nettement deux parties: deux

lobes, l'un antérieur, le plus volumineux, traversé de petits sinus sanguins, nommé « pars glandularis »; l'autre postérieur, plus petit, nommé « pars nervosa ».

Entre ces deux lobes, on peut distinguer à la section une troisième formation, nommée « pars intermedia », ou lobe intermédiaire. La forme est variable suivant l'espèce. Il se trouve séparé de la « pars nervosa » par la fente intraglandulaire, plus ou moins nette, remplie d'un liquide visqueux, jaunâtre, quelquefois concrété.

Enfin, au niveau de la tige, le long de l'infundibulum, on distingue « pars tuberalis » qui se prolonge sous le plancher du troisième ventricule.

II. — Histologie

LOBE ANTÉRIEUR OU « PARS GLANDULARIS ».

Il est formé de files de cellules épithéliales, séparées par un stroma conjonctif où circulent des vaisseaux sanguins.

Parmi elles les unes se colorent difficilement: ce sont les cellules principales ou chromophobes. Les autres, au contraire, sont de coloration facile: ce sont les cellules chromophiles.

Certaines d'entre elles ont une affinité pour les colorants acides (cellules oxyphiles ou éosinophiles), les autres pour ceux basiques (cellules basophiles ou cyanophiles). En réalité, il semble bien qu'on soit là en présence de différents stades de fonctionnement cellulaire, et non en présence de cellules différenciées.

LOBE POSTÉRIEUR OU « PARS NERVOSA ».

Il est formé de fibrilles collagènes et de fibres nerveuses amyéliniques venues de l'infundibulum.

Il n'y a pas là de cellules nerveuses, mais des noyaux et des cellules pigmentaires.

LOBE INTERMÉDIAIRE OU « PARS INTERMÉDIA ».

Il est formé de cellules épithéliales, avec formations kystiques.

TIGE PITUITAIRE OU « PARS TUBERALIS ».

Elle est constituée d'éléments glandulaires, de masses colloïdes et de fibres amyéliniques.

Le « tuber cinereum » est relié au lobe intermédiaire par des filets nerveux gris.

ORIGINE EMBRYOLOGIQUE. — La structure complète de la glande est expliquée par l'embryologie: de l'ectoderme buccal dérive le lobe antérieur par évagination d'une poche pharyngienne, la poche de RATHKE, qui vient à la rencontre d'une formation de l'ectoderme neural qu'elle coiffe, et la fente intraglandulaire est le témoin de l'origine distincte de ces deux formations hypophysaires.

Ces données peuvent ainsi se résumer:

Lobe antérieur	{	pars glandularis	}	ectoderme buccal
Lobe intermédiaire: pars intermedia		pars tuberalis		
Lobe postérieur: pars nervosa				ectoderme neural

La conclusion qui découle de cette étude anatomo-embryologique est que, dans l'hypophyse, se juxtaposent deux organes distincts de par leur aspects macroscopique et microscopique et de par leur origine embryologique. Ce fait permet d'individualiser une partie antérieure d'origine ectodermique buccale, la seule dont nous allons poursuivre l'étude.

III. — Physiologie normale et physiopathologie de l'anté hypophyse

Dans cette étude, nous allons successivement examiner l'hypophysectomie, ses effets, les tentatives post-opératoires de traitement, et en dernier lieu, les essais d'hyperpituitarisme expérimental.

HYPOPHYSECTOMIE

On doit, en premier lieu, signaler la difficulté de cette opération, expliquée par la situation anatomique profonde et les rapports de la glande.

Deux voies ont surtout été employées: la voie temporale, permettant une opération aseptique, applicable seulement aux animaux à selle turcique peu profonde (chien) et la voie buccale, à infection secondaire presque constante, seule utilisable chez le chat.

SMITH, chez le rat, emploie la voie transphénoïdale rétro-buccale ne lésant pas ainsi la membrane durale.

Les résultats obtenus se sont révélés très variables. Certains chercheurs assurent que l'hypophyse est indispensable à la vie, d'autres assurent que non.

En 1886, pour la première fois, V. HORSLEY opéra deux chiens qui survécurent de cinq à six mois. Puis en 1908, GEMELLI indique que l'extirpation de la glande est bénigne, tandis que PAULESCO soutient qu'elle est mortelle. CUSHING en 1912, SMITH chez le chat, montrent que la survie est possible.

Ce furent DANDY et REICHERT qui mirent la question au point: ils montrèrent que l'ablation totale de la glande n'était pas mortelle, que les accidents observés étaient dus à des fautes de technique. Sur leurs opérés la survie dépassait un an.

De nombreux travaux effectués depuis lors sur la question par SMITH, REICHERT, VAN DYCK et WALLEN-LAWRENCE, PENCHARZ, SELYE répondent dans le même sens.

Mais il faut remarquer la présence, constatée par HOUSSEY, par ABEL et GEILING, de tissu hypophysaire dans le plancher du troisième ventricule et l'existence possible d'hypophyse pharyngienne qui, fonctionnant alors par suppléance, pourraient empêcher la mort.

Si la survie est possible, elle n'est pas sans s'accompagner de troubles. Ces troubles sont-ils dus à l'absence de toute la glande, ou d'une de ses parties seulement?

Pour répondre à la question, on s'est adressé aux hypophysectomies partielles. On s'est alors aperçu que l'ablation du lobe postérieur seul n'amène aucune modification de l'organisme en même temps que son administration à des animaux hypophysectomisés totaux ne corrigeait pas les effets de l'opération. L'inverse se produit pour le lobe antérieur: l'antehypophysectomie amène des troubles importants de l'économie, alors que son administration à des sujets hypophysectomisés totaux les fait disparaître.

EFFETS DE L'ABLATION DU LOBE ANTERIEUR

Pour que ces effets se manifestent, il faut ôter au moins les deux tiers de la glande. D'après DOTT et SMITH, il suffit en effet d'en laisser une trace pour voir ces effets diminuer fortement, voire disparaître.

On note :

1° Des symptômes généraux :

Asthénie, hypothermie, diminution du métabolisme basal chez tous les sujets ;

Arrêt du développement chez les jeunes, sénilité précoce chez l'adulte.

2° Des altérations locales : elles portent sur diverses glandes à sécrétion interne de l'économie : atrophie de la thyroïde, des parathyroïdes, du cortex surrénal.

Mais c'est surtout le tractus génital qui est modifié : il se produit suivant l'âge du sujet, un arrêt à la fois morphologique et fonctionnel du développement ou une atrophie du tractus génital. Chez la femelle gravide l'avortement est de règle.

ETUDE ET CONTROLE BIOLOGIQUE DE CHACUN DE CES EFFETS

1) — Action sur le métabolisme des graisses

Il faut distinguer un syndrome hypophysaire caractérisé par la dégénérescence sexuelle seule, d'avec le syndrome adiposo-génital, observé aussi chez l'homme (Pierre MARIE, FRÖHLICH).

Dans ce dernier cas, il y a eu en plus, au cours de l'opération, des lésions de l'hypothalamus qui ont provoqué une adiposité exagérée, donnant le syndrome de BABINSKI-FRÖHLICH par association d'effets.

CAMUS et ROUSSY en 1921, les premiers ; BAILEY et BREMER, SMITH l'ont expérimentalement montré. Si on lèse l'hypothalamus seul, on obtient l'apparition d'adiposité avec peu de modifications sexuelles, sans action sur les glandes thyroïdes et le cortex surrénal. Si l'hypophysectomie est seule faite, on note l'involution du tractus génital avec modification des glandes précitées.

Si on lèse à la fois ces deux centres, on obtient le syndrome type de BABINSKI-FRÖHLICH.

S'il est si généralement rencontré, c'est que les troubles, à déterminisme anatomo-pathologique complexe, portent à la fois sur les centres hypophysaires et tubériens.

COLLIN et BERGER semblent néanmoins indiquer par leurs recherches histologiques que les produits de sécrétion de l'antéhypophyse pourraient exercer une action directe sur le tonus des centres tubériens, d'où syndrome adipo-génital par lésions antéhypophysaires seules. Mais ce ne doit pas être la signification réelle de la migration des produits de sécrétion antéhypophysaires vers l'hypothalamus puisque l'ablation seule de l'antéhypophyse ne provoque pas ce syndrome.

En 1931, ANSELMINO et ILOFFMAN indiquent à leur tour l'existence d'un principe dans le lobe antérieur qui, injecté aux rats, lapins, chiens et hommes, amènerait la production de corps acétoniques dans le sang en rapport avec le syndrome adiposité.

CUSHING rapporterait certaines formes d'adiposité récemment étudiées par lui au basophilisme du lobe antérieur et appuyé par la découverte précédente, a appelé ce principe, encore incomplètement caractérisé, hormone du métabolisme lipidique du lobe antérieur.

II) — Action sur le métabolisme respiratoire et sur la thyroïde

LOEWE, ZONDEK, BRÜTT et KNIPPING ont montré le faible métabolisme basai de rats hypophysectomisés en même temps que la diminution de l'action dynamique des aliments, spécialement dans le syndrome de BABINSKI-FRÖHLICH (ROLLY, PLAUT, BERNHARDT).

FORSTER et SMITH en 1926 l'ont aussi noté sur des rats hypophysectomisés totaux en même temps qu'ils constataient une altération de la fonction thyroïdienne. Ils ont essayé d'y remédier en faisant sur ces animaux des transplants de lobe antérieur ainsi que de lobe postérieur. Ils n'ont obtenu aucun résultat, sauf par implantation simultanée des deux parties de la glande. C'est d'ailleurs là le seul fait connu de synergisme des lobes antérieur et postérieur d'hypophyse.

L'épithélium des thyroïdes de ces animaux hypophysectomisés devient de type pavimenteux et les noyaux sont aplatis. La cellule contient une quantité à peu près normale de colloïde et c'est ce qui explique que le poids des glandes ait peu diminué.

Il est à remarquer que l'ablation des thyroïdes ne produit pas un abaissement du métabolisme basal aussi important qu'après l'hypophysectomie.

Si l'on injecte des extraits antéhypophysaires, la thyroïde se restaure rapidement. On voit un changement complet de l'épithélium : il redevient cubique ou cylindri-

que en même temps qu'on note une reprise du métabolisme basal.

Devant ces résultats, on doit donc individualiser une hormone thyroïdotrope dont depuis, SCHOKAERT sur le canard, ANDERSON sur le rat blanc, MARINE sur le cobaye hypophysectomisé ont montré l'action exophtalmique.

III) — Action sur le métabolisme des sucres

HOUSSAY de Buenos-Aires a montré la sensibilité des chiens hypophysectomisés à l'insuline, fait confirmé depuis par GEILING de Baltimore et KOBASASHI de Tokio. Ils ont noté l'amélioration du diabète due à l'ablation du pancréas par l'hypophysectomie.

L'action du lobe antérieur fut clairement démontrée par des modifications de l'hyperglycémie chez ces sujets par implantation de lobe antérieur, les autres parties de la glande n'amenant pas de modification.

Les sujets hypophysectomisés sont très sensibles à l'hypoglycémie, comme l'a montré l'école de HOUSSAY et le collapsus hypoglycémique est chez eux immédiatement arrêté par ingestion ou injection de sucre.

Par ailleurs il serait exact de savoir si on obtient des diabètes véritables chez le chien par injection d'extraits antéhypophysaires.

On n'a pu séparer cette hormone de celles connues et on ne sait si l'hypophyse a sa répercution directe sur le diabète.

IV) — Action sur le cortex surrénal

On note chez les nains hypophysectomisés, en même temps qu'un accroissement de poids, une atrophie des surrénales portant sur la zone corticale.

On connaît bien l'action des sécrétions de cette glande sur la vie. On s'est donc demandé si la mort de ces sujets n'était pas due à la cessation de cette fonction glandulaire. Aussi a-t-on administré de l'adrénaline à des sujets qui commençaient à dépérir plusieurs mois après l'opé-

ration. Cela ne modifia en rien leur déclin. Au contraire, on obtint une véritable résurrection en leur administrant des extraits aqueux alcalins d'hypophyse. Non seulement il y eut reprise de la croissance, mais encore régénération du tissu cortical de la surrénale.

EVANS a montré que cette action n'est provoquée que par certains extraits de croissance seuls, ce qui le pousse à reconnaître l'existence d'une nouvelle hormone, différente de celles thyroïdotrope, lactogène, de croissance, etc... et lui permet de pouvoir espérer employer un nouveau mode de traitement dans la maladie bronzée d'ADDISON.

V) — Action sur la croissance

Lorsqu'on hypophysectomise de jeunes animaux, on note immédiatement l'arrêt de la croissance, ainsi qu'on peut s'en assurer par des courbes de taille et de poids faites comparativement sur les opérés et des animaux témoins identiques entre eux au moment de l'opération.

L'animal reste infantile, non seulement par sa stature, mais encore par de nombreux points: persistance de la dentition de lait, de la bourre infantile de la robe, des cartilages épiphysaires. Il se produit néanmoins des modifications par la suite: oblitération par la dentine de la cavité des incisives, ossification des cartilages.

Il se pourrait que le métabolisme du calcium soit troublé, mais on ne connaît guère le retentissement de l'hypophysectomie sur les parathyroïdes, et il est difficile de considérer l'arrêt de l'accroissement squelettique comme un trouble du métabolisme calcique.

Il est facile de remédier à cet état de fait par certains extraits, dits de croissance, dépourvus de toute action sur le système génital. Les animaux hypophysectomisés y sont d'ailleurs plus sensibles que les autres et constituent par excellence le matériel de titrage de ces extraits.

Ces extraits provoquent, chez le rat et les autres espèces un gigantisme véritable, provoqué par accroissement de tous les tissus.

VI) — Action sur l'appareil génito-mammaire

En même temps qu'on note chez le jeune l'arrêt du processus de croissance, on note aussi de nombreuses modifications du système génital.

Il faut envisager plusieurs cas suivant l'état génital du sujet au moment de l'hypophysectomie.

Femelle impubère. — L'aspect infantile subsiste, sans apparition des caractères sexuels secondaires.

L'ovaire reste petit, ne présentant que des follicules de DE GRAAF dégénérés, des follicules primordiaux, et des cellules interstitielles sans présence aucune de corps jaune, ce qui indique qu'il n'y a pas eu d'ovulation. L'utérus reste infantile, peu vascularisé, à couche musculieuse mince, sans puissance contractile. Le canal vaginal ne se forme pas et l'on ne constate par conséquent aucune modification oestrale.

Femelle adulte. — Le tractus génital dégénère et s'atrophie plus ou moins vite, les cycles oestraux disparaissent. Il y a cessation des chaleurs, perte de l'appétit sexuel, impossibilité de la fécondation. La maturation ovulaire ne se produit plus, de même que l'ovulation. Les phénomènes d'atrésie folliculaire augmentent, les corps jaunes existants finissent par disparaître.

Le poids de l'ovaire diminue rapidement. On note :

5 jours après l'opération : perte de 26 % en poids ;

15 jours après l'opération : perte de 76 % en poids.

La musculieuse utérine regresse, la muqueuse ne présente plus aucun phénomène d'activité cyclique, les glandes utérines s'atrophient, la lumière utérine s'oblitére.

La perte de poids de l'organe est, chez le rat, de 90 % trente jours après l'opération.

Expérimentalement, on voit que l'amplitude des contractions utérines décroît et que le rythme s'accélère. Il faut toutefois remarquer que ce phénomène tient en par-

tie à la régression ovarienne. Le tableau suivant montre ce qui appartient à chacun des phénomènes.

Rat normal en dioestrus:

Poids de l'animal: 195. Poids de l'utérus: 0,332. Amplitude des contractions: 15 m/m. Fréquence des contractions: 1 contraction en 54 secondes.

Rat castré:

Poids de l'animal: 251. Poids de l'utérus: 0,074. Amplitude des contractions: 12 m/m. Fréquence des contractions: 1 contraction en 43 secondes.

Rat hypophysectomisé:

Poids de l'animal: 153. Poids de l'utérus: 0,019. Amplitude des contractions: 3 m/m. Fréquence des contractions: 1 contraction en 39 secondes.

Femelle en gestation. — L'avortement se produit régulièrement dans les sept jours suivant l'opération, avec une montée laiteuse. ASCHNER a noté que l'utérus puerpéral revient à l'état de repos plus lentement que chez l'animal normal.

Mâle impubère. — Les organes génitaux, le pénis et les vésicules séminales restent infantiles, le testicule ne présente jamais de spermatogénèse, et les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas.

Mâle adulte. — On obtient immédiatement la régression de tout le tractus génital, avec arrêt de la spermatogénèse et atrophie progressive des organes accessoires s'accompagnant d'infécondité et de perte de l'appétit sexuel.

Lorsqu'à ces animaux hypophysectomisés on fait des transplants de lobe antérieur d'hypophyse, ou des injections de certains extraits de glande, on obtient la reprise de l'activité ovarienne ou testiculaire, ce qui prouve bien que les effets observés sur le tractus génital sont bien dus à l'ablation de cette glande.

CORNER en 1930 et RIDDLE en 1932 mirent en évidence l'action d'une autre hormone, différente de celles connues, qu'ils qualifient d'*hormone lactogène*. ERNEST STARLING en 1906 semblait l'avoir déjà vue.

IV. — Essais thérapeutiques après hypophysectomie

Différentes tentatives de traitement ont été effectuées sur les animaux hypophysectomisés pour corriger les troubles provoqués par l'opération.

I. — PAR INGESTION DE GLANDES

Ce furent les premières tentatives de traitement opérées pour remédier aux désordres consécutifs à l'hypophysectomie.

Les seuls résultats positifs ont été ceux obtenus par SMITH sur des tétards: après quatre mois de ce régime exclusif, ils arrivèrent à une taille supérieure à la normale, sans toutefois se métamorphoser.

Cette action était spécifique, puisqu'elle ne put être obtenue à l'aide d'autres glandes endocrines.

Aucun résultat n'a pu être obtenu sur les autres animaux (rat, chien). Pourtant SMITH en 1918-1920 aurait empêché la mort de rats hypophysectomisés en les soumettant à un régime presque exclusif de lobe antérieur d'hypophyse.

II. — PAR LES IMPLANTS HYPOPHYSAIRES

CROWE, CUSHING et HOMANS réussirent les premiers à préserver les sujets opérés de la dégénérescence consécutive en leur implantant dans le cortex cérébral des parties

antérieures d'hypophyse, ou en laissant « *in situ* » des fragments de la glande.

ALLEN, puis SWINGLE transplantant dans le sac occulaire de têtards hypophysectomisés des hypophyses entières de grenouilles, obtinrent la métamorphose.

Chez les mammifères les résultats se montrèrent plus ou moins inconstants jusqu'au jour où, en 1926, SMITH inaugura la méthode des transplants quotidiens: il implantait chaque jour dans les muscles de la cuisse une fraction d'hypophyse.

Il obtint ainsi la disparition complète de tous les accidents observés : le développement se rétablit, la puberté apparut chez le jeune, l'activité sexuelle se montra de nouveau chez l'adulte. Sur la femelle, en quinze jours, le poids de l'ovaire augmenta de 200 %, l'utérus de 100 %. Les follicules de DE GRAAF reprennent leur évolution, en même temps que les cycles œstraux réapparaissent. Chez le mâle, le testicule redevient identique à celui des témoins en poids et en valeur fonctionnelle.

Un animal hypophysectomisé redevient donc un individu normal quand on lui plante chaque jour du lobe antérieur d'hypophyse.

L'homo-transplant, d'après SMITH, est le seul totalement efficace. Néanmoins REICHERT en 1928 a rétabli, six mois après l'opération, la physiologie normale d'une chienne hypophysectomisée par des transplants d'hypophyse de lapin.

Par cette méthode FOSTER et SMITH en 1926 ont montré le rapport existant entre le lobe antérieur d'hypophyse et la glande thyroïde.

HOUSSAY et MAGENTA en 1924 montrèrent l'action de l'hypophyse sur l'utilisation des sucres. ASCHHEIM et ZONDEK, en 1926, montrèrent la reprise de l'activité sexuelle chez des animaux hypophysectomisés par les transplants successifs.

III. — PAR LES EXTRAITS ANTEHYPOPHYSAIRES

Cette méthode, la dernière en date, n'a pas donné de résultats aussi bons que la méthode des transplants quotidiens.

On a actuellement de nombreux extraits de lobe antérieur, à actions plus ou moins spécifiques, mais on n'en possède pas qui donnent les mêmes résultats que les transplants.

SMITH chez le têtard, CROWE, CUSHING et HOMANS corrigèrent en partie l'action de l'hypophysectomie par injection parentérale d'extraits.

MARINE et ROSEN, en 1933, corrigèrent la dégénérescence thyroïdienne faisant suite à l'hypophysectomie chez le cobaye.

ANSELMINO et HOFFMANN, en 1931, produisent des corps cétoniques dans le sang en injectant un principe particulier que Casimir FUNCK retrouva dans l'urine.

SMITH, dans une étude de 1933, rapporte avoir restauré la partie corticale atrophiée de la surrénale chez des hypophysectomisés de cinq mois, par injection d'extraits aqueux en solution alcaline de lobe antérieur, exempt de principe gonadotrope ; il note aussi, avec de nombreux auteurs, la reprise de la croissance.

En 1926, SMITH, ainsi que ZONDEK et ASCHHEIM, sans avoir entre eux connaissance de leurs travaux, montrèrent que par injection d'extraits hypophysaires l'activité sexuelle des animaux hypophysectomisés renaît.

Ces résultats prouvent que, par cette méthode, on n'obtient la cessation que d'un seul trouble de l'hypophysectomie. Cela permet d'individualiser des hormones antéhypophysaires.

V. — Hyperpituitarisme expérimental

Après avoir constaté les troubles produits par l'ablation de la glande, on a recherché qu'elles étaient les manifestations obtenues chez l'animal lorsque, au contraire, cette glande fonctionnait d'une manière trop intensive.

Ne pouvant augmenter la quantité d'hormone produite physiologiquement par la glande, on s'est adressé à un apport supplémentaire soit de glande, soit de ses extraits, d'où trois modes d'hyperpituitarisme.

I. — HYPERPITUITARISME PAR INGESTION DE GLANDE

SMITH en 1918, HOPKINS en 1920 chez le têtard et la salamandre, UHLENHUTH, GÆTSCH en 1916, MARINE en 1919, SCHAFER en 1926 sur le rat blanc, DOTT en 1923 sur le chat et le chien notent une accélération de la croissance.

En même temps GÆTSCH constate une plus grande précocité du développement sexuel, et MARINE note en outre que « pars tuberalis » n'a pas d'action.

Par contre, EVANS et LONG en 1922, C. S. SMITH en 1923, P. E. SMITH en 1926 ne constatent aucun effet chez le chat.

Par ingestion quotidienne de faible quantité d'hypophyse, CLARK en 1915, WINTERNITZ en 1916 obtiennent l'accélération de la croissance et la précocité plus grande de la ponte.

WULZEN en 1919 note l'apparition de la maturité sexuelle précoce, notamment chez le mâle. PEARL, SIMPSON trouvent au contraire que le traitement n'augmente pas la ponte pendant les périodes de fécondité faible, ne

hâte pas la mise en train de l'ovaire de la poulette, et que la croissance des jeunes mâles est retardée.

Cette absence de réaction de la part de ces organismes peut s'expliquer par les destructions dont sont l'objet les principes actifs de la glande dans le tractus digestif n'arrivant ainsi dans le sang qu'en quantité insuffisante ou nulle — et par cet autre fait que chez des animaux normaux il se produit rapidement un jeu de compensations humorales.

II. — HYPERPITUITARISME PAR LES TRANSPLANTS DE GLANDE

L'ingestion d'hypophyse ne produit que des effets très inconstants, et souvent peu importants. En reprenant la méthode des transplants quotidiens inaugurée par SMITH, on obtient un état d'hyperpituitarisme très accentué, se caractérisant surtout par deux faits : son action : 1° sur les glandes sexuelles ; 2° sur le corps thyroïde.

Les effets obtenus sur l'appareil génital sont variables, suivant l'état des animaux traités.

Animaux impubères. — Chez la femelle, SMITH en 1926, en même temps que ZONDEK et ASCHHEIM, découvrirent l'action du lobe antérieur d'hypophyse sur le tractus génital des femelles vierges.

Par inclusion dans les muscles de rat et de souris de fragments d'hypophyse, ils obtenaient l'apparition précoce de la puberté.

L'orifice vulvaire et le canal vaginal se forment. L'œstrus, caractérisé par la production de cellules kératinisées dans le fluide vaginal, se manifeste.

Si le lendemain on fait des examens cytologiques de ce fluide, on observe la phase post-œstrale.

Cet effet est très rapidement obtenu. Sur des souris de dix jours, on observe la maturité sexuelle au bout de cinq jours de traitement. Si les animaux sont âgés d'au moins dix-sept jours, ces résultats s'observent souvent dans les trente-six heures suivant la première implantation.

D'une manière générale ils apparaissent dans le courant du troisième jour.

Il est à noter que la maturité sexuelle chez la souris se montre vers le trente-cinquième jour de vie (extrêmes : vingt-huit - quarante-neuf).

Le résultat de l'hyperpituitarisme est donc de faire apparaître la puberté deux fois plus tôt.

Si l'on fait l'autopsie de ces souris, on constate les faits suivants :

1° Le poids des ovaires des animaux traités est de deux à dix-neuf fois celui des témoins et plus de trois fois ceux d'animaux au moment de leur puberté normale.

Cette augmentation pondérale s'accompagne d'une augmentation en volume qui est due, non pas à l'hypertrophie des follicules de DE GRAAF ou des corps jaunes, mais à l'accroissement de leur nombre.

On trouve peu de follicules de taille moyenne, ce qui prouve que l'hormone antéhypophysaire a agi sur tous les follicules arrivés à un certain point de développement pour les amener à maturation. On trouve ici peu d'atrésie folliculaire à l'inverse de l'animal normal.

Les follicules et corps jaunes ainsi obtenus ont une structure normale, et poursuivent normalement leur évolution physiologique. De ce fait, le nombre des ovules pondus est supérieur à celui normal chez une espèce donnée.

SMITH et ENGLE en ont compté jusqu'à quarante-huit dans une trompe de souris, alors que le nombre de trois est rarement dépassé chez l'individu normal. Il en est de même chez la rate.

2° L'utérus s'hypertrophie également. Il présente tous les caractères de ceux prélevés chez un individu devenant spontanément pubère : poids égal quelquefois supérieur — structure histologique de la muqueuse identique, même musculeuse épaissie.

Cet organe isolé présente la même valeur fonctionnelle que celle de l'individu pubère normal.

Le canal vaginal se forme, et au moment de l'œstrus on trouve que le liquide œstral est identique à celui s'écoulant lors d'un rut normal.

RIDDLE et FLÉMION, sur des pigeones recevant de neuf à vingt-cinq homo-transplants, n'ont pu obtenir régulièrement l'hypertrophie des ovaires.

LIPSCHUTZ et PAEZ, avec des hypophyses de grandes grenouilles chiliennes, SMITH et ENGLE avec des hypophyses d'oiseaux n'ont pu obtenir aucun effet sur des souris impubères malgré les implantations répétées.

La question se pose donc de savoir si l'hypophyse des oiseaux et des batraciens a une action sur les mammifères. Le petit nombre d'expériences actuelles ne permet pas de répondre à la question.

Mâle impubère. — SMITH et ENGLE trouvent que sur lui les réactions sont moins intenses que sur la femelle.

Le poids des testicules n'est guère augmenté par un traitement de six jours alors que le reste du tractus génital s'est alourdi de 50 %.

Si l'on porte à 10 jours la durée des expériences, ce poids devient alors double de celui des témoins.

Pour VOSS et LÆWE il y aurait là, non pas une sensibilité moins grande du testicule à l'hormone, mais une rapidité de réaction moins grande car si l'on examine comparativement les testicules de témoins et d'animaux traités, on voit que ces derniers contiennent des cellules sexuelles à tous les stades de développement alors que ceux témoins n'en contiennent pas.

Le pénis et les organes accessoires sont du même volume que ceux d'un individu adulte normal.

En diminuant la quantité de glande implantée, le phénomène de spermatogénèse persiste, alors qu'il n'y a plus hypertrophie des organes accessoires.

L. BROUHA et H. SIMONNET ont attiré l'attention sur un point particulier du développement d'un de ces organes accessoires, les vésicules séminales, ce dont ils se servent pour effectuer le diagnostic biologique de la grossesse, et dont nous reparlerons au moment de l'examen de l'hyperpituitarisme produit par injection d'extraits.

ANIMAUX ADULTES

Femelle. — Au bout de deux à quatre jours on note une augmentation du poids de l'utérus et des ovaires qui, par traitement prolongé, arrivent à peser trois fois le poids normal.

A leur examen des cas d'espèce se manifestent. Chez la rate on trouve des follicules à des degrés de développement divers, des corps jaunes et des kystes folliculaires en nombre et en dimensions variables. On n'a jamais pu constater ces derniers chez la souris, par contre on note souvent la présence de petites hémorragies au niveau des follicules mûrs.

Quant à l'utérus, son hypertrophie est plus variable. L'examen de la sécrétion vaginale n'indique pas une succession de cycles œstraux normaux. On trouve tantôt des cellules épithéliales seules, tantôt des cellules kératinisées seules, caractérisant soit l'œstrus, soit le pro-œstrus. Généralement toutes les espèces cellulaires sont mélangées. Malgré tout, les femelles acceptent le coït.

L'autopsie révèle une ponte ovulaire intense. SMITH et ENGLE ont compté, dans une seule trompe, trente-sept ovules fécondés. Cette ponte ovulaire se fixe presque en totalité sur la muqueuse utérine.

Femelle gravide. — L'état de gestation est considéré comme incompatible avec la maturation folliculaire et la ponte ovulaire.

On obtient des résultats variables suivant la masse de transplant et l'époque de la gestation à laquelle ils sont effectués.

ENGLE et MERMOD, en faisant des transplants quotidiens à la souris à partir du jour du coït, ne constatent aucun signe de gestation.

Si le traitement s'effectue au bout de quatre ou six jours : l'œuf ne s'implante pas dans la muqueuse utérine, ou, si l'implantation a eu lieu, la rupture des connexions utéro-placentaires se produit au bout de huit jours de traitement, ce qui se manifeste par une hémorragie durant soixante-douze heures.

Si on traite à partir des onzième ou douzième jour, on

aperçoit, par examen microscopique de l'ovaire une ponte ovulaire récente, en même temps que l'utérus contient des fœtus macérés.

Si l'implantation est faite vers le quinzième, seizième ou dix-septième jour, on obtient des résultats variables : ou la gestation continue, ou il y a avortement.

ENGLE et MERMOD concluent de leurs expériences que la mort du fœtus se produit avant l'ovulation.

ZONDEK et ASCHHEIM, en implantant de grosses quantités d'hypophyse d'un seul coup pendant la seconde moitié de la gestation, observent à l'autopsie des fœtus vivants d'une part, une ponte ovulaire d'autre part. FELS a rapporté des résultats analogues.

Cela semble donc contredire les résultats obtenus par ENGLE et MERMOD.

SIEGMUD a, par ailleurs, noté que pour produire l'avortement il fallait implanter au moins deux cents milligrammes de lobe frais, et même dans ce cas, il n'a pas vu de nouvelle ovulation malgré la reprise d'une activité folliculaire.

EVANS et SIMPSON ont vu que, chez la rate, la gestation peut se prolonger au delà du terme normal par implantation de une ou deux hypophyses de rat dans les cinq derniers jours de la grossesse ou par une hypophyse tous les deux jours à partir du douzième jour.

L. BROUHA et H. SIMONNET résument les résultats obtenus chez la femelle gravide par les indications suivantes :

- 1° Impossibilité de la nidation de l'œuf ;
- 2° La formation de follicules lutéinisés et de pseudo-corps jaunes ;
- 3° La maturation des follicules avec ovulation normale et la formation de corps jaunes vrais, sans que la grossesse soit interrompue ;
- 4° L'avortement lorsque la dose est suffisante et la grossesse assez jeune encore ;
- 5° La prolongation de la gestation au delà du terme normal.

Femelle ménopausique. — ZONDEK et ASCHHEIM, en 1927, ont montré que cette femelle reprenait sa vie gé-

nitale (ovaire réveillé, utérus restauré) par implantation de glande hypophysaire.

Chez la femelle castrée, on ne peut plus obtenir aucune modification du tractus génital.

Mâle adulte. — Chez la souris SMITH et ENGLE n'ont observé au début du traitement aucune modification. Ce n'est qu'au bout de quinze à trente-cinq implantations qu'ils ont pu apercevoir un accroissement pondéral, sans changement de structure, avec augmentation de l'activité sexuelle, la fécondité restant intacte.

RIDDLE et FLÉMION, sur le pigeon, ont obtenu une hypertrophie testiculaire marquée.

L'action des transplants hypophysaires n'a pas été encore effectuée chez le mâle sénile, mais tout laisse supposer que les résultats obtenus seraient analogues à ceux vus chez les femelles ménopausées.

Chez le mâle castré, comme chez la femelle castrée : aucune action — ce qui prouve que l'influence de l'hypophyse sur le testicule a lieu par l'intermédiaire des glandes sexuelles.

III. — HYPERPITUITARISME PAR LES EXTRAITS

L'hyperpituitarisme par les extraits antéhypophysaires a amené des résultats discordants.

Il faut signaler le fait que par certains d'entre eux on a obtenu des réactions individuelles non produites par la méthode des transplants.

On peut notamment obtenir une régression de l'ovaire ou du testicule.

Donnons le tableau suivant des actions obtenues par les extraits du lobe antérieur.

AN- NÉE	SUJETS	EFFETS OBTENUS	EXPÉRIMENTA- TEURS
<i>Action sur la croissance et le développement</i>			
1916	Planaires.	Stimulation de la croissance.	Wulzen.
1920	Salamandres adultes.	Gigantisme.	Uhlenhuth.
1921	Tétards hypophysectomisés.	Rétablissement de la métamorphose.	Allen.
1923	Tétards normaux.	Gigantisme.	Smith et Smith.
1929	Bull-Dog normal.	Acromégalie.	Putnam, Benedict et Teel.
1931	Chien.	Acromégalie.	Teel et Cushing.
1931	Poules.	Arrêt de la croissance.	Renoult.
<i>Action sur l'appareil génital</i>			
1923	Animaux atteints de syndrome adipo-génital.	Rétablissement de l'oestrus.	Smith, Walker et Graeser.
1924	Rats femelles normaux.	Suspension de l'oestrus et hyperlutéinisation ovarienne.	Evans.
1926	Femelles en gestation.	Prolongation de la gestation et mort du fœtus.	Teel.
1926-1928	Femelles adultes ou impubères dont la muqueuse utérine est excitée mécaniquement.	Placentôme.	Teel, Brouha.
1927	Femelles de rongeurs impubères ménopausées ou castrées.	Apparition de l'oestrus.	Zondek et Ascheim, Smith. Brouha et Simonnet.
1931	Poules.	Arrêt de la ponte.	Noether.
1931	Poules adultes et poulettes.	Retard à la maturité sexuelle. Arrêt de la ponte.	Renoult.

AN- NÉE	SUJETS	EFFETS OBTENUS	EXPÉRIMENTA- TEURS
<i>Action sur la sécrétion lactée</i>			
1933	Chèvres.	Apparition de la sécré- tion lactée.	Riddle, Bates, Dykshorn.
<i>Action sur le métabolisme</i>			
1924	Chiens hypophy- sectomisés.	Cessation du diabète chez les animaux pancréatomi- sés.	Houssay et Ma- genta.
1926	Rats hypophyse- ctomisés.	Rétablissement du méta- bolisme gazeux normal. Rétablissement de l'ac- tion dynamique spécifique du glycolle.	Foster et Smith. Foster et Smith.
1931	Rats, lapins, chiens, hommes.	Augmentation des corps acétoniques du sang. Méta- bolisme des graisses.	Anselmino et Hoffmann.
<i>Action sur le Cortex surrénal</i>			
1933	Rats hypophyse- ctomisés.	Regénération de la corti- cale surrénale.	Evans, Mayer, Simpson, Reichert.
<i>Action sur la thyroïde</i>			
1932	Canards.	Hyperplasie de la thy- roïde.	Schockaert et Fos- ter.
1933	Rats normaux.	Hyperplasie de la thy- roïde.	Anderson.
1933	Cobays hypophy- sectomisés.	Hyperplasie de la thy- roïde.	Marine et Rosen.

Préparations antéhypophysaires — Titrage

Etudions, avant de passer en revue les faits expérimentaux, les diverses préparations antéhypophysaires employées par les expérimentateurs, indiquant en deux mots leurs effets, points sur lesquels nous reviendrons après leur énumération :

I° Suspension saline de glande (SMITH) obtenue par broyage et centrifugation d'hypophyse de bœuf immergée pendant 10 minutes à alcool à 40°.

Chaque centimètre cube de la solution correspond à deux centigrammes de glande fraîche.

Développement du tractus génital.

II° EVANS : Extraction par voie alcaline. La pâte obtenue par broyage des glandes est additionnée de lessive de soude, puis neutralisée à l'acide acétique.

Régression du tractus génital.

III° EVANS : Extraction par voie acide (procédé inverse).

IV° L. BROUHA et H. SIMONNET : Les auteurs utilisent la voie alcool-acide.

Les lobes broyés sont traités par un mélange d'alcool à 40° et d'acide acétique à concentration 0,3 N. On chasse l'alcool dans le vide, on neutralise, et on obtient un léger précipité par centrifugation.

1 cc. de cet extrait correspond à quinze centigrammes de glande fraîche.

Il provoque l'arrêt des cycles œstraux chez la femelle avec hyperlutéinisation ovarienne.

A la dose d'un dixième de centimètre cube, trois fois par jour, il permet d'obtenir la maturation folliculaire précoce chez la rate impubère.

Cet extrait étant celui employé dans notre expérimentation, nous nous sommes arrêtés plus longuement sur sa préparation.

Nous utilisons en outre un autre extrait obtenu par voie acide.

V° L. BROUHA et H. SIMONNET : Ils préparent encore un extrait liposoluble. Ils épuisent les lobes antérieurs par l'alcool et concentrent l'extrait par distillation. Le ré-

sidu est repris par l'éther et soumis à l'action d'un grand excès d'acétone. Le résidu d'évaporation de ce filtrat acétonique contenant le principe actif est dissous dans l'huile d'olive.

Cet extrait, injecté à doses élevées, possède une action analogue à celle de l'hormone folliculaire.

VI° ROBERTSON : Il prépare un extrait agissant sur la croissance générale qu'il nomme la théline.

VII° ZONDEK et ASCHHEIM : Ils préparent un extrait hydrosoluble à partir de l'urine de femme enceinte. Cet extrait posséderait, pour eux, toutes les propriétés des transplants de lobe antérieur d'hypophyse, alors que pour SMITH il s'en différencierait par plusieurs points à propos desquels nous reviendrons.

Ces extraits peuvent se répartir en trois groupes de par leurs actions :

Un seul d'entre eux, préparé par voie hydro-alcoolique, possède une action analogue à celle des transplants.

Ceux obtenus par hydrolyse, alcaline ou acide, possèdent une action stimulante sur la croissance générale et une action lutéinisante sur l'ovaire.

Enfin les extraits liposolubles possèdent une action comparable à celle de la folliculine.

D'où la classification faite de ces trois groupes d'extraits en gonadotropes, somatotropes et lutéinisants.

On a cherché à titrer ces extraits de façon à doser les quantités injectées.

Divers titrages ont été proposés :

A) *Titrage des préparations à action somatotrope*

Deux procédés sont actuellement employés :

1° EVANS et SIMPSON se servent comme réactifs de titrage de rats femelles adultes (5 à 6 mois) en équilibre pondéral. Ils soumettent ces sujets à des injections quotidiennes d'extraits somatotropes et notent le gain de poids en vingt jours.

2° HANDELSMAN et GORDON apprécient la croissance des tissus osseux des animaux injectés en notant la manière dont ce tissu fixe l'alizarine ajoutée à l'alimentation des animaux sous forme de poudre de racine de garance.

B) *Titrage des préparations à action gonadotrope*

Pour EVANS et SIMPSON, l'unité est la dose minima capable de produire chez 50 % des rats femelles la maturation folliculaire et la formation de corps jaunes. Cette dose équivaldrait à environ 100 mmg. de glande fraîche.

Pour ZONDEK et ASCHHEIM, c'est la plus petite dose d'une préparation capable, injectée en 6 fois à la souris impubère de 6 à 8 gr. de déterminer 100 h. après le début du traitement :

1° Le développement et la maturation des follicules, la sécrétion de l'hormone ovarienne, manifestée par le développement de l'utérus et l'apparition de l'œstrus ;

2° Par l'apparition de points hémorragiques et la formation de follicules atrétiques.

Cette dose correspond environ à 10 mmgr. de glande fraîche.

Pour G. LAROCHE et H. SIMONNET l'unité est la plus petite dose capable de déterminer, sur la moitié d'un lot homogène de 30 souris impubères, l'apparition du cascum vaginal quand la dose est administrée en 10 injections réparties sur trois iours, l'examen ayant lieu le cinquième jour, cette préparation étant par ailleurs inactive sur le rat et la souris ovariectomisés.

C) *Action inhibante sur la ponte*

Pour NÆTHER, l'unité est la dose qui provoque un arrêt de ponte de 5 jours chez 5 poules Leghorn blanches sur 10.

Elle équivaut à 80 mmgr. de poudre acétonique et vaut 4 fois la dose unité rat.

D) *Action sur le mâle*

Pour G. LAROCHE et H. SIMONNET c'est la plus petite quantité qui, divisée en 10 parties égales, injectée pendant 10 jours consécutifs au souriceau mâle de 8 à 10 gr., décuple le poids des vésicules séminales par rapport au poids de ces organes chez les témoins de même âge et de même race.

ACTIONS de ces différents groupes d'extraits

ACTION DES EXTRAITS GONADOTROPES

On reproduit, grâce à eux, les mêmes effets sur la femelle et le mâle, impubère ou adulte, que ceux obtenus par les transplants.

En prolongeant le traitement chez la femelle, on obtient sur la souris un ovaire énorme, formé de corps jaunes très vascularisés donnant un aspect grappiforme à l'organe, en même temps que l'hypertrophie de la muqueuse et de la musculature utérine avec apparition du cycle œstral (BOTCHKAREFF et PRÉOBRAJENSKY sur la rate, COURRIER et KEHL sur la chatte). Ces phénomènes cessent si l'administration de l'extrait cesse.

On note en même temps, lorsqu'on emploie ces extraits, que chez certaines femelles, il apparaît une sécrétion lactée intense sans gestation. STRICKER et GRUETER, BROUHA et SIMONNET, EVANS et SIMPSON l'ont constaté chez la lapine, le cobaye, la rate et la chèvre.

L. BROUHA, par des injections de cet extrait, combinées à une excitation mécanique de la muqueuse utérine, arrive à obtenir la formation de placentomes.

RENOULT, dans sa thèse de doctorat, en 1931, signalé par l'injection d'un extrait de ce groupe à des poulettes impubères un ralentissement de la croissance des jeunes, une prolongation de la durée de préparation de ponte, une inhibition des phénomènes sexuels secondaires.

Il constate en outre, chez les poules adultes, un arrêt de la ponte avec pâlissement des organes vasculaires. Dans les deux cas on note une hypertrophie des cellules épithéliales de la thyroïde.

Cet extrait aurait aussi une action secondaire sur la croissance qu'il entraverait dans une certaine mesure.

Chez le mâle, on obtient par un petit nombre d'injections (six) l'apparition de la maturité sexuelle (STEINACH et KUHN). BOTCHKAREFF et PRÉOBRAJENSKY notent en outre l'extrême développement des vésicules séminales, point sur lequel L. BROUHA et H. SIMONNET portent l'attention. Elles pèsent trois fois plus que celles des

témoins chez des souriceaux pesant de sept à neuf grammes, auxquels on injecta 0 cc. 1 à 0 cc. 2 d'extrait pendant dix jours.

Chez l'adulte et les animaux séniles, on obtient les mêmes résultats que par les transplants.

Chez des animaux enuchoïdes, on note la reprise de l'activité sexuelle.

RIDDLE et FLEMION, chez le pigeon, par injection d'extrait glyciné amènent une hypertrophie considérable du testicule, variant de cinquante à plusieurs centaines de pour cent par rapport aux témoins. Les résultats sont bien moins marqués chez la femelle.

On ne note pas d'effet par les extraits de ce groupe lorsqu'on opère sur des animaux castrés.

ACTION DES EXTRAITS SOMATOTROPES

Les extraits de ce groupe possèdent une double action :

- 1° Accélératrice de la croissance ;
- 2° Inhibitrice du développement du tractus génital.

1° Action sur la croissance

GÆTSH (1916) sur l'animal impubère, EVANS et LONG (1922), VAN WAGENEM (1928) chez le rat, SMITH (1923) sur le têtard, DOTT (1923) chez le chien et le chat, PUTNAM, TEEL et BENEDICT chez le chat, SCHAFER (1926) ont obtenu le gigantisme de ces différents animaux en leur injectant des extraits de ce groupe.

On peut conclure qu'il y a là un véritable gigantisme, cette augmentation de poids étant due non à la graisse, mais à l'accroissement proportionné de tous les tissus, excepté le système génital.

TEEL et CUSHING en 1921 sur des chiens adultes, PUTNAM, BENEDICT et TEEL en 1929 sur un bull-dog anglais par des injections sous-cutanées durant un mois ont obtenu l'acromégalie des sujets en même temps qu'une splénomégalie.

Il y a lieu de noter que ce phénomène ne se fait pas par l'intermédiaire des glandes génitales. Si l'animal est castré il se produit encore.

En 1931, RENOULT obtint un ralentissement de la croissance chez de jeunes poulettes. Ce résultat est inverse de ceux obtenus jusque-là.

2° Action sur le tractus génital

Chez la femelle. — Si on injecte ces extraits vers l'époque de la manifestation normale de la puberté, non seulement son apparition n'est pas hâtée, mais on décèle au contraire une action inhibitrice.

Les injections doivent être faites durant une période assez longue, correspondant au moins à celle de la durée du premier œstrus. De plus, elles semblent sans action si elles sont injectées à des animaux trop jeunes. Il faut injecter une dose correspondant au moins à quinze centigrammes de glande fraîche.

C'est ainsi que chez la souris on a pu retarder l'apparition des premiers phénomènes œstraux jusqu'au quatre-vingtième jour d'âge, alors que chez les témoins ils se produisent entre le trente-neuf - quarante-cinquième jour.

Si l'on cesse les injections, les cycles œstraux réapparaissent dix à quinze jours après cet arrêt.

EVANS et LONG avaient, en 1922, signalé, sur des rats atteints de gigantisme, la non-apparition, ou à de très longs intervalles, de l'œstrus.

TEEL, BROUHA, BELLERBY, L. BROUHA et H. SIMONNET ont confirmé ces faits.

Sur les ovaires de ces animaux, plus lourds et plus volumineux que normalement, on voit des corps jaunes atrésiques. Ils se produisent donc sans ovulation. Il y a hyperlutéinisation ovarienne avec saillie des corps jaunes.

Ces corps jaunes sont fonctionnellement normaux, car, ainsi que l'ont montré TEEL, BROUHA, L. BROUHA et H. SIMONNET, EVANS et SIMPSON ; ils sont capables de permettre la nidation de l'œuf sur la muqueuse utérine, et permettent de provoquer par excitation mécanique de cette muqueuse un déciduome utérin, constitué de cellules déciduales typiques.

L'utérus reste au stade de repos complet, parfois régresse.

Si l'on cesse les injections, il y a réapparition de l'activité cyclique normale de l'ovaire.

Chez l'adulte, deux centimètres cubes quotidiens arrêtent l'œstrus.

Ces résultats chez les mammifères sont donc absolument différents de ceux obtenus par les transplants.

Sur la poule soumise à ce même traitement, PEARL et SURFACE ne constatent aucune activation de l'ovaire au repos et H. T. WALKER obtient l'arrêt de la ponte pendant la période d'activité.

A l'autopsie, on trouve un ovaire contenant de nombreux corps jaunes et de petits follicules. Le volume de l'organe est très diminué, contrairement à ce que l'on voit chez la souris. Il semblerait y avoir une influence toxique de l'hormone sur l'ovaire, y amenant des phénomènes dégénératifs.

RENOULT en 1931, NÆTHER en 1931 provoquent l'arrêt de la ponte chez la poule Legohrn blanche par injection d'extrait de cette catégorie.

Sur la poulette, RENOULT obtient l'arrêt de la ponte par trois injections correspondant à 15 gr. de glande fraîche chaque. L'ovaire est formé d'ovules extrêmement petits et peu nombreux. Les organes érectiles ne se développent pas.

Sur des adultes, l'arrêt de la ponte est obtenu à partir de la dixième injection en même temps qu'un pâlissement des organes érectiles.

Sur la femelle gravide, TEEL a vu qu'en injectant un centimètre cube d'extrait dès le premier jour suivant le coït, la période de gestation s'allongeait de deux à six jours, avec mort du fœtus *in utero*.

Si l'on pratique à terme (vingt-deuxième jour) une césarienne, on obtient des petits vivants. Cette prolongation anormale de la gestation serait à la fois due à un retard dans la nidation de l'œuf et à une déficience du mécanisme d'accouchement, liée probablement à l'état des ovaires.

Ceux-ci sont muriformes, pouvant compter jusqu'à vingt corps jaunes et pouvant peser 126 milligrammes contre 75 chez les témoins.

Ce serait cette surabondance de tissu lutéinique qui serait cause de ce non-accouchement. On ne sait si l'extrait inhibe les contractions utérines.

Les extraits de ce groupe n'ont aucune action sur la femelle castrée.

Chez le mâle. — EVANS et SIMPSON ont constaté, par administration quotidienne d'un extrait alcalin chez des rats adultes, une diminution du poids et du volume des testicules ainsi que de l'appétit sexuel.

CRAFTS et FLOWERS, par administration prolongée, aboutirent à la stérilité.

L. BROUHA et H. SIMONNET, WIESSNER chez le mâle impubère obtiennent l'arrêt du développement des vésicules séminales, et un retard sur l'accroissement pondéral des testicules.

Il est à noter que ces extraits n'ont pas d'action chez les individus castrés.

3° Action des extraits folliculinoïdes

Les extraits liposolubles du lobe antérieur d'hypophyse amènent, ainsi que l'ont montré O. FELLNER, L. BROUHA et H. SIMONNET, un développement génital et l'évolution des cycles œstraux chez les animaux impubères et adultes castrés, effets analogues à ceux produits par la folliculine.

VI. — Hormones du lobe antérieur d'hypophyse

Par tout ce qui précède, on a mis en évidence un certain nombre d'hormones sécrétées par le lobe antérieur d'hypophyse, que nous allons énumérer :

I. Hormone gonadotrope (SMITH, LÆWE, etc...) agissant sur le tractus génital par l'intermédiaire des glandes sexuelles.

II. Hormone lactogène (RIDDLE, etc..) provoquant l'apparition de la sécrétion lactée.

III. Hormone de croissance ou somatotrope (SMITH, etc...) agissant sur la partie somatique de l'individu, inhibitrice génitale.

IV. Hormone thyroïdotrope (FOSTER et SMITH, ARON) agissant sur la thyroïde.

V. Hormone agissant sur le métabolisme gazeux normal (FOSTER et SMITH).

VI. Hormone diabétogène (FOSTER et SMITH, etc...) agissant sur le métabolisme des sucres.

VII. Hormone à action adrénalogène (SMITH) agissant sur le cortex surrénal.

VIII. Hormone agissant sur le métabolisme des corps gras (ANSELMINO et HOFFMANN).

Seules deux de ces hormones ont été isolées : l'hormone somatotrope et l'hormone gonatotrope.

Il y a lieu de retenir un fait très intéressant et très particulier concernant cette dernière.

L'hormone a été trouvée en très grande quantité dans le sang et l'urine de femme enceinte par ASCHHEIM et ZONDEK, en 1926.

Diagnostic biologique de la grossesse

Nous reparlerons plus tard de l'origine possible de cette hormone. Notons seulement qu'on l'a aussi retrouvée dans l'urine de femme dans le cas d'un chorio-épithéliome, qui la produit en grande quantité.

La présence de cette hormone dans l'urine permet de faire un diagnostic biologique précoce de la grossesse (ASCHHEIM et ZONDEK ; FELS, FLUHMAN, L. BROUHA et H. SIMONNET ; L. BROUHA, HINGLAIS et H. SIMONNET).

Si l'on fait dix injections de un à trois centimètres cubes d'urine de femme enceinte, recueillie aseptiquement en trois jours à des souris femelles impubères, on obtient chez elles la maturité sexuelle le quatrième ou cinquième jour.

ASCHHEIM et ZONDEK ont eu, dans 98 % des cas, leurs résultats diagnostics confirmés par l'observation clinique. Mais ces résultats demandent, pour être observés, l'emploi du microscope dans de nombreux cas.

L. BROUHA et H. SIMONNET ont noté que, si l'on se base sur le seul examen macroscopique des ovaires où seule la présence de follicules hémorragiques entraîne un diagnostic positif, le pourcentage des résultats exacts tombe à 60 %.

Aussi se sont-ils servis du souriceau mâle comme réactif d'expérience. En soumettant pendant six à dix jours des souriceaux de sept à dix grammes à une injection sous-cutanée de 0 cc. 10 à 0 cc. 40 d'urine, ils ont obtenu dans tous les cas un développement du tractus génital surtout marqué au niveau des vésicules séminales, voisines alors quant au volume de celles des adultes, et contenant comme elles un liquide blanchâtre.

Cette augmentation de vésicules séminales est de un à cinq généralement, quelquefois de un à dix. On a donc là un résultat facile à constater macroscopiquement. De plus, une cause d'erreur est évitée : on peut trouver dans l'urine de femme non enceinte de la folliculine qui agit sur le tractus génital femelle d'où erreur diagnostic qui ne peut se produire chez le mâle. Il n'y a jamais, chez une femme enceinte, assez de cette hormone dans l'urine pour contre-balancer celle hypophysaire.

Ce test a donné à ces auteurs un pourcentage de 100 % de résultats positifs dans plus de trois cents cas.

Il peut s'employer dès l'époque où les premières règles auraient dû apparaître normalement chez la femme s'il n'y avait pas eu fécondation. Il cesse dès le troisième jour après l'accouchement.

Identité de cette hormone et de l'hormone anté-hypophysaire gonadotrope

EVANS et SIMPSON (1929) ; EVANS, MAYER et SIMPSON (1932), dans des travaux effectués de 1929 à 1933, mettent en doute la similitude de cette hormone avec celle extraite du lobe antérieur.

SMITH, dans une conférence faite en août 1933, résume les différences qu'il relève entre elles et que nous rapportons ici :

1° Les effets de l'injection de l'hormone hypophysaire vraie se produisent dans une limite étroite de cent heures chez les rats immatures. Ceux obtenus par la substance extraite du sang, ou du placenta, ou de l'urine de femme enceinte ne peuvent être obtenus dans des limites aussi étroites ;

2° On ne peut obtenir par cet extrait le développement des testicules de jeunes poulets et oiseaux (RIDDLE et POLHEMUS, 1931) ;

3° On ne peut obtenir la congestion du tégument sexuel chez le macaque alors qu'on l'obtient aisément par les extraits du lobe antérieur ;

4° Il n'a pas d'action sur le système génital de l'animal hypophysectomisé, alors que l'hormone antéhypophysaire vraie le restaure aisément.

Tel est l'état actuel de la controverse sur l'identité ou la non-identité de ces deux extraits.

VII. — Action des hormones sexuelles sur le fonctionnement du complexe hypophyso-génital

Après avoir brossé l'étude de l'action des hormones du lobe antérieur d'hypophyse sur le système génital, voyons l'action que peuvent avoir les hormones sexuelles sur ce que BROUHA et SIMONNET appellent le complexe hypophyso-génital.

Action due à une hypercrinie

L'intérêt de cette étude réside en ce que nous pouvons ainsi nous rendre compte de l'effet qu'une hypercrinie spontanée des glandes sexuelles peut exercer sur le fonctionnement de ces glandes et sur celui de l'hypophyse.

Action iso-sexuelle. — Par là, nous entendons l'action de l'hormone sur un animal de même sexe que celui dont a été retiré l'hormone.

Extrait testiculaire. — Les recherches de l'école de Chicago ne permettent pas encore d'envisager les répercussions d'un telle hypercrinie.

Folliculine. — Elle provoque des modifications au niveau de l'ovaire et de l'hypophyse.

Chez la femelle impubère, TRUFFI n'a trouvé qu'une faible action.

Sur l'adulte, les follicules de DE GRAAF ont leur évolution arrêtée et l'ovaire finit par n'être plus formé que de follicules atrésiés, sans jamais avoir atteint leur maturité. Il se produit donc : stérilité par défaut de maturation et de ponte ovulaire.

Action hétéro-sexuelle. — Extrait testiculaire chez la femelle. — Jusqu'à présent on n'a rien obtenu. Mais la question se pose de savoir si réellement il y avait de l'hormone testiculaire dans les extraits employés.

Folliculine chez le mâle. — On a simplement noté un effet inhibiteur sur le fonctionnement du testicule.

Actions dues à la suppression des hormones génitales

Après castration, il y a non seulement arrêt du fonctionnement génital, mais aussi modification anatomique et fonctionnelle du lobe antérieur d'hypophyse.

L'hypophyse subit une augmentation du nombre de cellules éosinophiles et basophiles, la diminution des éléments chromophobes, l'apparition de nouvelles cellules volumineuses, dénommées « cellules de castration » (ITZUMI, BIEDL, SCHENK).

ZACHERL, SCHLEIDT ont constaté, lorsque ces cellules de castration apparaissent, la diminution du nombre des éosinophiles.

Chez le rat on observe en outre une augmentation du nombre des éléments basophiles, dérivant des cellules chromophobes. On note d'ailleurs tous les stades de cette dérivation. NUKARIYA, LEHMANN ont signalé que chez le rat le maximum du nombre des basophiles est vu six à sept mois après la castration chez tous les sujets, quel que soit l'âge auquel ils ont été opérés.

L'augmentation du nombre des éosinophiles s'obtient en vingt jours après ovariectomie chez le cobaye.

De plus, on note un changement dans la valeur physiologique et pharmacodynamique de l'hypophyse. Les transplants, pour un même poids, sont plus actifs que s'ils proviennent de témoins.

Action sur l'état de plénitude du tractus génital sur l'antéhypophyse

L'hypophyse augmente de volume lors de la gestation. Normalement de 0 gr. 48 chez la femelle, elle passe de 0 gr. 911 (COMTE) à la fin de la gestation et 1 gr. 113

(KOLDE) juste après l'accouchement. Puis le poids régresse et revient à la normale. Le poids passe en moyenne de 0 gr. 665 chez la primipare à 0 gr. 865 chez la multipare où il se produit une véritable hypertrophie définitive de la glande, en dehors de la grossesse (ERDHEIM et STUMME).

LAUNOIS et MULON ont montré que cette hypertrophie était due au lobe antérieur qui double ou triple de volume chez la femme. Les mêmes constatations ont été faites chez l'animal.

Histologiquement elle est due à la multiplication et à l'augmentation de volume des cellules principales se transformant en « cellules de gestation » et à l'apparition de cellules sidérophiles.

Action sur le complexe hypophyso-génital des hormones des autres glandes endocrines

Avant d'entreprendre la discussion et l'interprétation de ces faits que nous empruntons à L. BROUHA et à H. SIMONNET, indiquons rapidement dans un dernier paragraphe, l'action des autres hormones de l'organisme sur le tractus génital.

La régulation endocrinienne des glandes génitales par les autres hormones n'est que de seconde importance.

Il existe, sans qu'elle soit encore précisée, une action des hormones thyroïdiennes et surrénaliennes sur le complexe hypophyso-génital. On a noté par administration d'extrait thyroïdien l'allongement du cycle œstral et de la durée du rut chez la souris, du rut seul chez le cobaye. Chez la poule il n'y a ni modification du cycle de ponte, ni apparition de stérilité (SAINTON et SIMONNET). Chez la femme, au contraire, il y aurait un retard à l'apparition des règles.

Chez l'animal hypophysectomisé, il n'y a pas de retard à l'atrophie génitale.

Quant aux hormones de la surrénale, leur action n'est pas connue. On sait seulement que l'administration d'adrénaline ne modifie pas le fonctionnement du tractus génital.

VOGT, COURRIER, COTTE, LAFFON ont montré que, par administration d'hormone pancréatique (insuline), on supprime toutes les manifestations cycliques dues à l'ovaire : on obtient une véritable castration fonctionnelle, arrêt d'évolution des follicules, disparition des corps jaunes, di-œstrus permanent. On ignore si l'on obtiendrait des résultats comparables chez le mâle.

Enfin, pour terminer, signalons que l'épiphysectomie chez le rat blanc ne modifie pas les phénomènes génitaux, tandis que certains de ses extraits provoquent une stimulation du tractus génital femelle.

VIII. — Discussion et interprétation des faits

La discussion et l'interprétation des faits que nous donnons ici sont celles soutenues par L. BROUHA et H. SIMONNET.

La régulation du complexe hypophyso-génital relève des facteurs intrinsèques au complexe lui-même.

DETERMINISME DES PHENOMENES GENITAUX COMMUNS AUX DEUX SEXES

Puberté

La puberté obtenue par injection d'extraits testiculaires n'est pas une puberté vraie, la glande génitale restant au repos. Par contre, celle obtenue par l'administration de lobe antérieur d'hypophyse est réelle puisqu'il y a une maturité, prématurée, de la glande génitale dont la sécrétion hormonale joue alors et entraîne un développement du restant du tractus génital.

Ces expériences prouvent que la glande génitale d'un animal impubère est capable de répondre au stimulus hypophysaire ; que de plus le lobe antérieur d'un animal impubère contient assez d'hormone pour que, injecté à une autre animal, ce dernier voie son fonctionnement génital établi.

La parabiose entre deux animaux non castrés, impubères, n'entraîne aucune modification, tandis que celle entre un animal impubère normal et un animal impubère castré entraîne le fonctionnement génital du premier.

Il y a donc dans le sang d'un animal impubère castré

une substance déclenchant la puberté chez un autre animal impubère non castré.

Par conséquent, chez l'animal impubère la glande génitale est capable de répondre au stimulus hypophysaire, l'hypophyse contient de l'hormone gonadotrope en quantité physiologiquement active, néanmoins la liaison hypophyso-génitale n'a pas lieu.

La stimulation du tractus génital par l'hypophyse est, on le sait, transitoire et cesse dès l'arrêt de l'administration d'antéhypophyse. Les conditions d'équilibre hormonal reparaissent. L'antéhypophyse ne représente donc pas le seul élément qui détermine la puberté.

Son activité régit bien les phénomènes de la vie sexuelle, mais à son tour la libération de son hormone est soumise à d'autres facteurs : la croissance pour les uns, la glande génitale elle-même pour les autres, puisque son ablation amène la parution de l'hormone dans le sang.

Enfin, pourrait-on penser à une action du rapport hormone somatotrope sur hormone gonadotrope, la première inhibant la seconde jusqu'à ce que le rapport de production de ces deux hormones se modifiant apparaissent l'arrêt de la croissance et la maturité sexuelle.

Vie sexuelle. — La liaison hypophyso-génitale existe alors, prouvée par les modifications obtenues :

- 1° Par l'hypophysectomie sur le testicule ;
- 2° Par la castration sur l'hypophyse.

Ménopause. — Il se produit un retour à l'état existant au moment de la puberté car :

- 1° Les glandes sexuelles d'un animal sénile refonctionnent si on les greffe chez un adulte ;
- 2° Il y a assez d'hormone antéhypophysaire chez l'animal sénile pour provoquer le fonctionnement génital de l'animal impubère.

Peut-être y aurait-il de nouveau rupture de l'équilibre hormone somatotrope - hormone gonadotrope avec prédominance de la première, car l'on a pu dans quelques cas observer chez certains êtres âgés, des phénomènes frustes rappelant l'acromégalie.

**PHENOMENES GENITAUX PARTICULIERS
AU SEXE FEMELLE
PROCESSUS REGULATEUR DU COMPLEXE
HYPOPHYSO-OVARIEN**

Cycle sexuel. — L'activité ovarienne suit un rythme cyclique. L'ovaire en particulier, chez les animaux qui ont une ovulation provoquée (lapine, chatte), subit un cycle limité à la maturation et à la régression du follicule. Chez les autres espèces, le cycle comprend, outre la maturation du follicule, l'ovulation, la formation d'un corps jaune avec une phase lutéinique, variable suivant qu'il y a ou non gestation.

A l'état normal, la phase lutéinique et la phase folliculaire sont exclusives l'une de l'autre.

Quel est le déterminisme de la rythmicité ovarienne ?

Deux facteurs sont en jeu : l'ovaire et l'hypophyse. Prenons l'hypophyse comme seul facteur actif. Considérons l'ovaire comme un récepteur passif, une entité toujours semblable à elle-même.

Ses réactions dépendront donc de l'intensité et de la qualité de l'action hypophysaire. Les deux hypothèses suivantes de cette action peuvent donc être émises pour expliquer le cycle sexuel.

Action par une seule hormone excitatrice

Dans ce cas, le taux de cette hormone est obligé de varier périodiquement.

L'histologie n'a pu actuellement mettre en évidence des modifications cytologiques de l'antéhypophyse apparaissant périodiquement avec le cycle œstral. S'il y avait une seule hormone secrétée en quantité variable, l'implantation de l'antéhypophyse devrait avoir un effet quantitatif en rapport avec le cycle ovarien. Expérimentalement on obtient au contraire un effet constant.

Tout ce qu'on a pu noter favorisant cette hypothèse, ce sont les modifications histologiques dues à la castration ou à la gestation, correspondant à une variation quantitative de l'activité des transplants.

Enfin on note que les extraits antéhypophysaires provoquent soit une action stimulante, soit une action lutéinisante sur l'ovaire, faits qui peuvent être rapportés à l'existence d'une seule hormone, mais aux actions différentes suivant la durée et la quantité : les doses faibles, ou réparties sur un temps assez long, amèneraient l'évolution du follicule, l'ovulation et la formation du corps jaune.

A forte dose, ou par action brutale on aurait lutéinisation précoce de tous les follicules qui, ne pouvant dans un court espace de temps terminer leur évolution, se transformeraient en pseudo-corps jaunes.

Action par deux hormones

L'une serait excitatrice, l'autre freinatrice. Ou bien il y aurait alternance des sécrétions d'une manière définie ou bien l'une serait continue, ayant périodiquement son action entravée par l'autre, sécrétée d'une manière intermittente.

En faveur de cette hypothèse, on note les différents types cellulaires histologiques : à chaque type correspondrait une sécrétion. Mais il est par contre possible que ces différences cellulaires ne soient que les différents stades sécrétoires d'une même cellule.

S'il y a deux hormones, sécrétées à des temps différents, par des transplants hypophysaires pris à des moments différents de la vie génitale, on devrait obtenir à volonté soit une action excitante, soit une action inhibitrice. Or on sait qu'il n'en est pas ainsi. Enfin on a deux préparations dont les actions pharmacodynamiques semblent dues à deux hormones différentes. Mais cela ne prouve pas que ce soit les produits de sécrétion physiologique de la glande.

Toutes ces données permettent de dire que l'ovaire est soumis à une hormone hypophysaire, mais non que des modifications dans la sécrétion de cette hormone règlent le cycle ovarien.

On peut au contraire considérer le stimulus hypophysaire comme constant.

L'ovaire joue alors un rôle actif dans le cycle sexuel.

Il serait réfractaire à l'action hormonale à un certain moment. Cet état de l'ovaire existe-t-il vraiment et quel en serait alors le mécanisme ?

L'ovaire devient passif à partir du moment où un ou plusieurs follicules ont subi un certain degré d'évolution jusqu'au moment où le corps jaune résultant de cette évolution a cessé d'exercer son action physiologique, ce qui fait que le rôle de l'ovaire est un rôle actif.

Cet état réfractaire peut s'interpréter de deux manières :

a) A un certain moment, l'ovaire ne contient qu'un petit nombre de follicules capables de subir leur évolution complète. Tous ces éléments réagissent à ce moment à l'hypophyse, il faudra donc attendre que d'autres follicules se développent et soient à leur tour en état de réagir à ce stimulus.

L'état réfractaire serait donc lié à l'absence momentanée d'éléments réceptifs.

Il n'en est pas ainsi expérimentalement. Si un petit nombre de follicules réagissent seulement à la fois c'est que la sécrétion d'hormone antéhypophysaire n'est suffisante que pour une telle réaction, car si expérimentalement on augmente le stimulus hypophysaire, il se produit une super-ovulation.

Notons toutefois que si l'hyperpituitarisme se prolonge, l'ovulation s'arrête aussi longtemps que dure cet état.

Il semblerait que l'évolution de tous les follicules qui répondent, empêche de nouveaux éléments d'atteindre un degré d'évolution suffisant pour répondre à leur tour, ce qui conduit à la seconde hypothèse.

b) L'état réfractaire tient à un dépendant de l'évolution du follicule capable de neutraliser périodiquement l'action de l'antéhypophyse.

Est-ce une action lutéinique, ou une action folliculaire ?

Action lutéinique. — Cette hypothèse est difficile à soutenir, car le cycle sexuel peut se manifester spontanément et avec régularité en l'absence de corps jaunes. SCHIKELE l'a constaté chez la femme ; HARTHMANN et ALLEN l'ont constaté chez la guenon.

De plus, L. BROUHA et H. SIMONNET ont constaté dans leurs expériences la présence simultanée de follicules mûrs et de corps jaunes, l'animal se trouvant alors en état d'œstrus.

Action folliculaire. — L'action folliculaire serait au contraire plus vraisemblable. L'évolution des follicules amènerait la présence dans l'organisme d'un corps exerçant une action inhibitrice sur le fonctionnement de l'ovaire à un certain taux, corps qui devrait être éliminé pour qu'un nouveau cycle recommence.

L. BROUHA et H. SIMONNET soutiennent, dès 1926, que ce corps est la folliculine. Les faits suivants le prouveraient : il existe des aménorrhées hyperhormonales et LÖEB a supprimé l'ovulation par administration de folliculine. Cela expliquerait que pendant la grossesse le cycle ovarien soit supprimé. Ce serait dû à l'accroissement du taux de folliculine dans l'organisme à ce moment. Elle expliquerait aussi la limitation de l'action stimulante de l'hyperpituitarisme expérimental.

Le mécanisme de l'action de la folliculine serait soit une action antagoniste directe sur l'hormone du lobe antérieur, soit une action dépressive sur le fonctionnement de ce lobe.

Il ne semble même pas nécessaire de faire intervenir la présence d'ovule ou l'évolution normale du follicule pour expliquer la phase réfractaire de l'ovule, puisque, dans différents cas que nous venons de rapporter, la périodicité du cycle persiste en l'absence de follicules et d'ovules normalement constitués.

Grossesse et lactation. — Nous avons déjà vu les modifications subies par l'hypophyse lors de la grossesse. A quoi faut-il attribuer ces modifications ? C'est le placenta qui en serait cause.

LEHMANN, en faisant ingérer du placenta à des rats normaux, a expérimentalement obtenu ces modifications.

BRINDEAU, L. BROUHA et H. SIMONNET ont obtenu ces mêmes phénomènes chez des souris infantiles de dix grammes par implantation intra-musculaire pendant dix jours de placenta frais.

Les modifications observées sont, pour certains un signe d'hyperactivité hypophysaire, laquelle serait cause des transformations de l'organisme, du tractus génital en particulier durant la gestation.

Par contre, ASCHNER et JAFFE estiment que les modifications de l'hypophyse sont secondaires et résultent, comme celle des autres glandes d'une modification du métabolisme général au cours de la grossesse.

Cette hypothèse est inférée du fait que, pendant la gestation, chez la femme particulièrement, on constate dans le sang et l'urine la présence anormale d'hormone antéhypophysaire, depuis les premiers jours qui suivent l'époque de la première menstruation manquante, au deux-troisième jour suivant l'accouchement.

Cette quantité extraordinaire d'hormone décelable surtout chez la femme et la guenon tiendrait pour ASCHHEIM et ZONDEK au type particulier de placentation qui en amènerait une utilisation moindre pendant la gestation que chez les autres animaux.

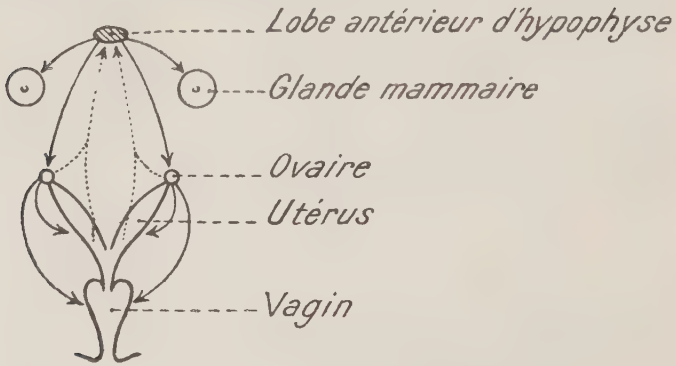
Pour G. WAGNER elle se formerait dans l'épithélium chorional : on a constaté sa présence dans l'urine lors du môle avec développement énorme des villosités.

ASCHHEIM a vu sa présence lors de chorioépithéliome, dans un cas où les transplants de l'hypophyse de ce sujet ne produisaient aucun effet sur des animaux impubères.

Cela tend donc à prouver que dans certains cas le placenta pourrait être une source de cette hormone dont l'identité avec la véritable hormone antéhypophysaire est mise en doute par SMITH, ainsi que nous l'avons signalé précédemment.

L'action du lobe antérieur sur la lactation est démontrée par les expériences de STRICKER, GRUETER, L. BROUHA et H. SIMONNET, qui en injectant des produits anté-hypophysaires déclenchent la lactation chez la femelle normale.

On peut alors schématiser les rapports hypophyso-génitaux par le schéma suivant :



IX. — Conclusion

Par cette étude, faite surtout sur les mammifères, on peut concevoir l'importance énorme de la partie antérieure de la glande hypophyse au point de vue perpétuation de l'espèce puisqu'elle régit la vie génitale tout entière.

C'est de cette base solide que vont partir nos expériences qui constituent la seconde partie de ce travail.

DEUXIEME PARTIE

ESSAI D'HYPERPITUITARISME EXPÉRIMENTAL COMPARÉ CHEZ LE COQ

Etat actuel de l'hyperpituitarisme chez les oiseaux

De cette étude sur la glande hypophyse, deux faits se révèlent particulièrement saillants :

1° Le petit nombre des auteurs ayant employé les oiseaux comme animaux d'expérience ;

2° La question posée de savoir si l'hypophyse des oiseaux est active chez les mammifères.

Nous relevons de plus que les résultats des expériences d'hyperpituitarisme sur les oiseaux sont souvent contradictoires.

Indiquons brièvement les résultats obtenus par les divers expérimentateurs.

Par ingestion, CLARCK en 1915 note un résultat comparable à celui obtenu chez les mammifères sur des poulets. WINTERNITZ en 1916 fait la même constatation.

Par contre PEARL trouve un résultat nul. Il note même chez le coquelet une tendance au retard de l'apparition de la maturité sexuelle, inverse de ce qu'ont obtenu les deux auteurs précédents.

SIMPSON confirme ce même résultat.

Par la méthode des transplants quotidiens, RIDDLE et FLEMION notent des résultats inconstants sur la pigeonne. Par contre sur le mâle ils ont noté une hypertrophie testiculaire.

Par les extraits :

Extraits gonadotropes.

RIDDLE et FLEMION obtiennent une hypertrophie testiculaire chez le pigeon tandis que celle des ovaires chez la femelle est bien moins marquée, résultats analogues à ce qu'ils avaient obtenu par les transplants.

RENOULT en 1931 constate une inhibition des phénomènes génitaux chez la poulette : retard à l'apparition de la puberté chez les jeunes, arrêt de la ponte chez l'adulte. Extraits somatotropes.

PEARL et SURFACE ne notent avec ces extraits aucune action chez les poules au repos sexuel. H. T. WALKER obtient l'arrêt de la ponte en période d'activité.

RENOULT, NOETHER constatent aussi ces phénomènes.

D'autre part SMITH et ENGLE n'ont pu obtenir des effets d'hyperpituitarisme chez la souris par transplants d'hypophyses d'oiseaux.

Devant cet ensemble de faits nous nous sommes proposé de rechercher l'action de l'hypophyse des mammifères sur les oiseaux mâles en essayant de créer un état d'hyperpituitarisme chez ces animaux et de voir s'il n'y aurait pas lieu de poser la question inverse de celle formulée à la suite des expériences de LIPSCHUTZ et PAEZ, de SMITH et ENGLE : l'hypophyse des mammifères est-elle inactive chez les oiseaux ?

NOTIONS SUR LE SYSTEME GENITAL DU COQ

Avant d'entreprendre le compte-rendu de nos expériences faisons une brève étude du réactif : système génital du coq.

L'appareil génital du coq se compose de deux testicules avec chacun un canal déférent. Ces deux canaux déférents débouchent dans le cloaque au niveau d'une papille qui, au moment du coït, s'éverse et joue en quelque sorte le rôle de pénis.

Les testicules sont situés sous le plafond de la cavité abdominale, sous le pôle antérieur des reins, derrière le diaphragme. Ils sont encadrés par les dernières côtes, surmontent le foie directement ou par l'intermédiaire soit de la rate, soit de la terminaison de l'œsophage.

En arrière se trouvent le gésier et la masse intestinale.

Le volume du testicule est variable. Chez le tout jeune sujet d'un mois et demi, il mesure environ 28 mm. sur 15 et pèse 3 gr. 5.

Chez l'animal âgé de trois mois il mesure 32 mm. sur 15 et pèse 7 gr.

Chez l'adulte son poids, fort variable, est en moyenne de 20 à 25 gr. quelquefois plus.

Son bord supérieur donne naissance au canal déférent qui, en longeant le bord supérieur de la veine iliaque rejoint la face inférieure du rein. Par cet intermédiaire, il est en rapport avec la surrénale, accolée à la face inférieure du rein.

Le testicule est relié au diaphragme par un court ligament. Il est suspendu à la voute sous-lombaire par un méso dont l'insertion sur le testicule a une longueur de 20 mm. allant en avant jusqu'au pôle antérieur, laissant en arrière 8 mm. de glande libre.

Ce méso s'élargit vers les parties supérieures, atteint la veine iliaque par l'intermédiaire du déférent et se perd dans le rein.

En avant et en haut, il recouvre la surrénale et va s'at-

tacher sur la face abdominale du diaphragme par une insertion s'étendant depuis le pôle antérieur du rein jusqu'au pôle antérieur du testicule.

L'apparition de la maturité sexuelle a lieu normalement chez le coquelet vers le cinquième ou sixième mois d'existence.

Thyroïde. — Notons encore chez le coq la forme et la position tout à fait particulières de la thyroïde.

C'est une petite masse rosée, allongée, située tout contre la carotide, à l'entrée de la poitrine, de 1 cm. de long sur trois à quatre millimètres de large et d'un à deux millimètres d'épaisseur.

Cette position est donc très différente de celle observée chez les mammifères.

DONNEES GENERALES SUR NOTRE EXPERIMENTATION

Nous avons fait quatre séries d'expériences d'hyperpituitarisme chez le coq :

- 1° Sur des sujets adultes (janvier 1931);
- 2° Sur de jeunes sujets au moment de la puberté (octobre 1931);
- 3° Sur des sujets un peu plus âgés (décembre 1932);
- 4° Sur de tout jeunes sujets (mai 1933).

Dans chaque série d'expériences, nous avons employé deux catégories d'extraits :

1° Un extrait gonadotrope G., de L. BROUHA et H. SIMONNET qui chez les mammifères possède une action excitatrice sur les glandes sexuelles dans les deux sexes mais qui n'a aucune action sur la croissance ;

2° Un extrait lutéinisant L. des mêmes auteurs qui présente un pouvoir freinateur sur les glandes génitales des mammifères (action lutéinisante sur l'ovaire et inhibitrice sur le testicule), mais positif sur la croissance ;

3° En outre, dans notre quatrième série d'expériences nous avons employé une préparation obtenue par broyage au mortier d'une demi antéhypophyse de bœuf fixée et conservée par l'éther, puis reprise par 2 cc. 5 de sérum physiologique.

Nous avons aussi effectué des expériences de contrôle avec ces mêmes extraits sur le rat mâle, répétant les expériences classiques de H. SIMONNET.

Dans chaque expérience nous avons particulièrement recherché l'influence de ces extraits sur :

- 1° Les caractères sexuels secondaires,
- 2° La croissance du sujet,
sur l'animal vivant ;
- 3° Le testicule,
- 4° La thyroïde,
sur le cadavre.

Nous essaierons ensuite, nous basant sur ces résultats comparés à ceux obtenus chez la souris, de conclure sur l'action possible de l'antéhypophyse des mammifères sur les oiseaux.

C'est le but de notre travail.

EFFETS DE L'INJECTION QUOTIDIENNE D'EXTRAITS DE LOBE ANTERIEUR D'HYPOPHYSE SUR LE COQ ADULTE

Trois coqs Leghorn, adultes, sont mis en expérience le 8 décembre et sacrifiés après 70 jours d'expérience le 13 février 1931.

L'un des coqs (L) a reçu quotidiennement 0 cm³ 5 d'extrait L d'antéhypophyse.

Le deuxième coq (G) a reçu 0 cm³ 5 d'extrait G.

Ces injections étaient faites soit sous-cutanées, soit intra-musculaires dans la masse des pectoraux.

Le troisième animal servait de témoin.

Le poids de ces animaux était respectivement le 8 décembre de 2.070 gr. (L), 1.680 gr. (G) et 1.920 gr. (T).

La longueur de leurs rayons osseux supérieurs étaient de 10 cm. 33 (L), 9 cm. 45 (G), 10 cm. 25 (T).

Ces rayons osseux n'ont pas varié de longueur dans la suite : les sujets avaient donc terminé leur croissance.

Ces animaux étaient pesés tous les huit jours, en même temps qu'une empreinte de leur crête était prise en vue de déceler éventuellement les variations concomitantes de la crête et des testicules.

TECHNIQUE DE LA PRISE DE L'EMPREINTE

L'empreinte est prise à l'aide de gutta-percha. La gutta-percha est chauffée jusqu'à ramolissement complet. Elle est alors étendue en une plaque molle sur laquelle la crête de l'animal est couchée. On ne l'ôte qu'après durcissement de la masse. On obtient ainsi un moulage en creux qui sert à prendre une empreinte positive au plâtre. L'élasticité de la gutta, la température à laquelle il est nécessaire de la porter et le temps de contact crête-gutta qui est d'environ 20 minutes présente des inconvé-

nients ; difficulté de l'opération, impression de force variable des reliefs de la crête.

Aussi nous proposons-nous dorénavant de prendre les empreintes à l'aide de cire molle, comme dans le hertillonnage des bœufs.

COQ L.

Cet animal, ainsi qu'il a été dit, pèse le 8 décembre 2.070 gr. Une empreinte de la crête est prise.

Le 15 décembre, le poids est tombé à 1.970 gr.

Le 19 décembre, le poids est de.... 1.970 gr.

Le 22 décembre, le poids est de.... 1.980 gr.

A cette date, l'animal se présente plus violent et plus vif que ne le sont les autres coqs.

Il se bat fréquemment et porte des traces de sang sur la crête et le camail.

La démarche devient plus saccadée, avec détente énergique des membres venant toucher brusquement le sol, comme si l'animal devenait ataxique.

Les injections, arrêtées le 22 décembre 1930, sont reprises le 6 janvier 1931, soit un arrêt de 14 jours.

L'animal pèse alors 2.025 gr.

Le 13 janvier, le poids est de..... 2.030 gr.

Nous notons à ce moment un développement très net de l'instinct du chant et de l'ardeur génésique.

Cet animal chante après chaque injection, lorsque l'opérateur sort du poulailler, en même temps qu'il effectue un coït avec chacune des 11 poules, lesquelles sont également injectées.

On note toujours les manifestations d'une violence plus grande que chez les autres sujets.

Le 20 janvier, poids 2.085 gr.

Le 27 janvier, poids 2.110 gr.

Le 3 février, poids 2.060 gr.

Le 13 février, poids 2.070 gr.

Le 13 l'animal est sacrifié. La description de l'autopsie est donnée plus bas, avec celle des deux autres sujets.

COQ G.

Les poids sont pris en même temps que les empreintes, les mêmes jours que pour L.

Le 8 décembre 1930, poids 1.690 gr.

Le 15 décembre 1930, poids 1.710 gr.

Le 22 décembre 1930, poids 1.725 gr.

A ce moment, comme pour L, arrêt jusqu'au 6 janvier 1931.

Le 6 janvier 1931, poids 1.695 gr.

Le 13 janvier 1931, poids 1.850 gr.

Le 20 janvier 1931, poids 1.805 gr.

Le 27 janvier 1931, poids 1.890 gr.

Le 3 février 1931, poids 1.730 gr.

Le 13 février 1931, poids 1.880 gr.

Gain depuis le début de l'expérience : 200 gr.

Le 13, autopsie.

Pour l'animal témoin :

Le 8 décembre 1930, poids 1.920 gr.

Le 15 décembre 1930, poids 1.910 gr.

Le 22 décembre 1930, poids 1.815 gr.

Le 6 janvier 1931, poids 1.845 gr.

Le 13 janvier 1931, poids 1.820 gr.

Le 20 janvier 1931, poids 1.860 gr.

Le 27 janvier 1931, poids 1.920 gr.

Le 3 février 1931, poids 1.870 gr.

Le 13 février 1931, poids 1.890 gr.

Perte de 30 grammes depuis le début de l'expérience.

Autopsie. — L'autopsie est faite le 13 février 1931. Les trois sujets sont en bon état d'entretien, et ne présentent aucune lésion macroscopique.

Les testicules de l'animal témoin pesaient 20 gr. Ceux du coq G pesaient 25 gr. Enfin ceux de l'animal L étaient nettement plus volumineux que ceux des autres sujets, ils pesaient 32 gr. soit une différence de 12 gr. avec le témoin et de 7 gr. en plus avec le coq injecté d'extrait G.

Les thyroïdes de L et de G étaient de teinte plus claire que celles du témoin.

Nous constatons donc chez les sujets injectés des extraits d'antéhypophyse L (lutéinisant) et G (gonadotrope)

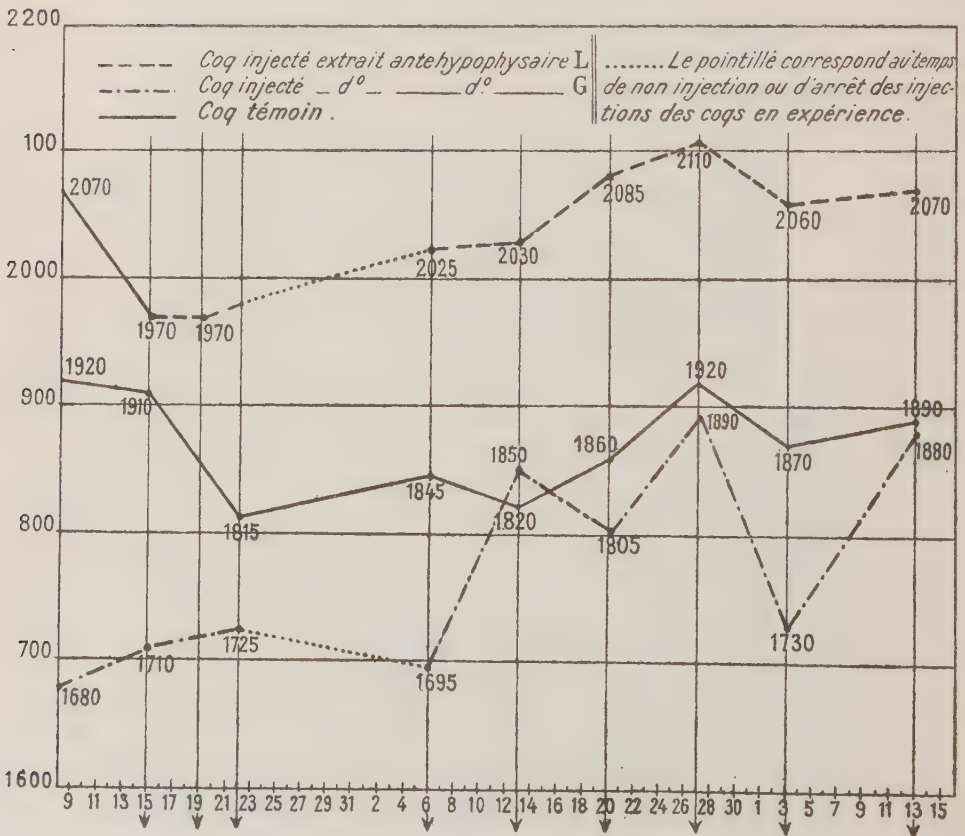
un développement très net des testicules ; cette action est surtout marquée chez le sujet L puisqu'on a dans ce cas un rapport de 32/20, c'est-à-dire de 1 à 1,6.

Dans le cas de G l'augmentation, quoique très nette, du poids des testicules, est moins importante, puisque dans le rapport de 25/20, c'est-à-dire de 1 à 1,25.

L'action sur l'instinct sexuel semble exister, mais il est difficile de préciser l'importance des variations observées.

En ce qui concerne le poids il n'y a pas de différence entre L et le témoin.

Pour G, il y aurait au contraire un accroissement de poids indéniable. Cependant il faut remarquer que le sujet était le plus léger au début de l'expérience.



**EFFETS DE L'INJECTION QUOTIDIENNE
D'EXTRAITS DE LOBE ANTERIEUR D'HYPOPHYSE
SUR DES COQUELETS
AU MOMENT D'APPARITION DE LA PUBERTE**

Ces expériences ont cherché à mettre en évidence le point suivant : savoir si sur des animaux en période de croissance, chez qui l'instinct sexuel va se développer, l'antéhypophyse exerce une action activante ou inhibitrice ou au contraire a un effet nul sur le testicule de l'animal.

Nous vérifierons en même temps l'action possible de cette glande sur la crête et le chant.

Pour cela, six coqs âgés de quatre mois sont mis en expérience.

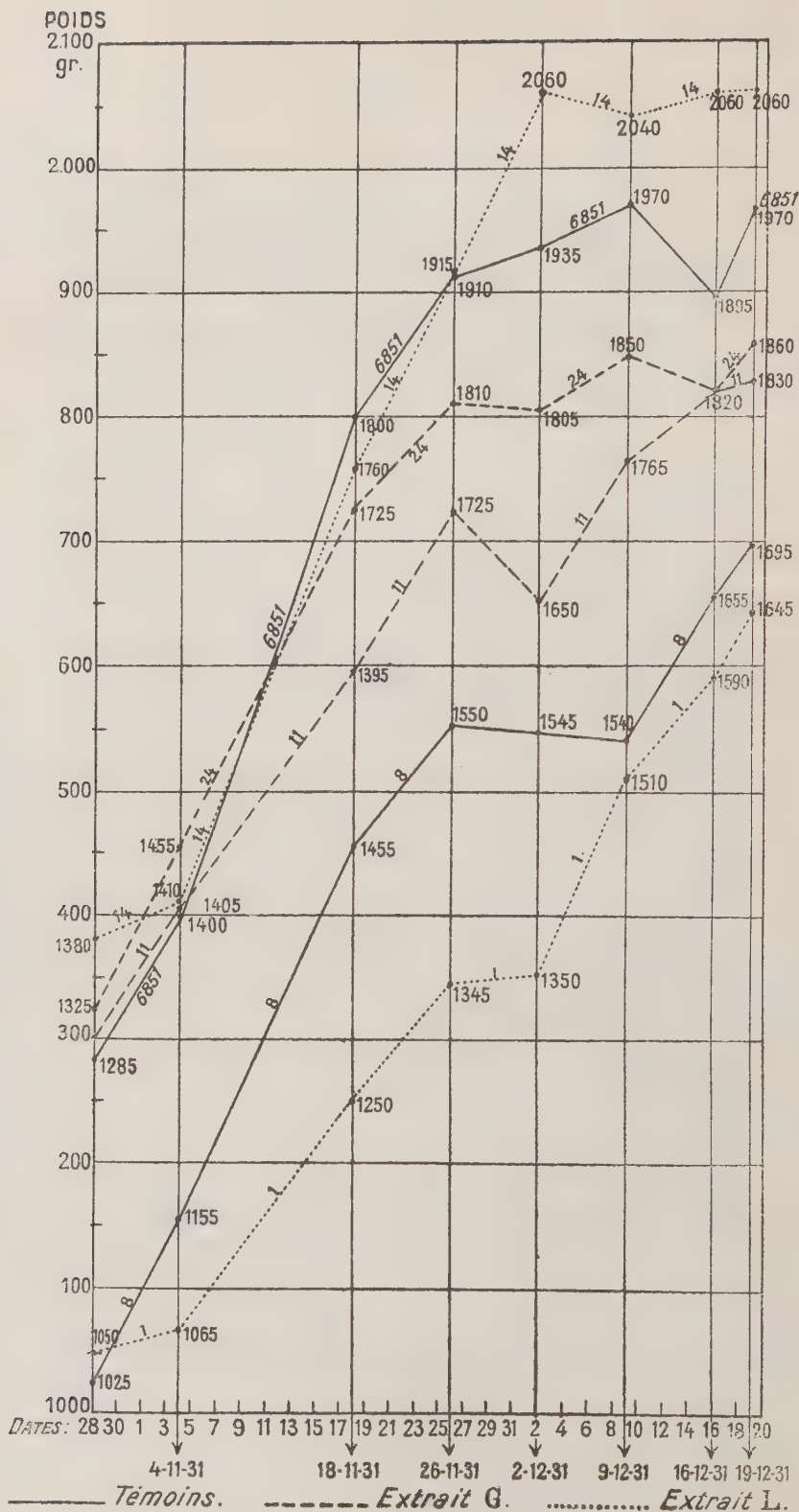
Parmi ces animaux, deux ont été conservés comme témoins (n° 6851 et 8), un des plus lourds et le plus léger, pesant respectivement : le premier 1.258 gr., le second 1.025 gr.

Des quatre autres, deux : le n° 14, pesant 1.380 gr., et le n° 1, pesant 1.050 gr., ont été soumis à des injections répétées de 0 cm³ 5 d'extrait L; les deux autres, le n° 24 pesant 1.325 gr. et le n° 11, pesant 1.300 gr., ont été soumis à des injections d'extrait G.

L'expérience a duré 53 jours (28 octobre 1931-19 décembre 1931).

Technique des injections :

Durant toute cette période, les animaux soumis aux injections recevaient 0 cm³ 5 de la solution employée par voie sous-cutanée.



Le lieu d'élection a été choisi au niveau des muscles pectoraux.

Marche de l'expérience :

Chaque sujet a été pesé le jour de la mise en expérience, puis régulièrement tous les huit jours jusqu'au 16 décembre.

Ce jour-là, les animaux ont été sacrifiés, les testicules prélevés ainsi que les thyroïdes.

Durant l'expérience, il a été pris l'empreinte des crêtes afin de voir si, par suite des rapports existants entre le développement des caractères sexuels primaires et secondaires, on ne pourrait pas, dans une certaine mesure, évaluer les variations des premiers au début, en se basant sur les variations des seconds.

EMPREINTE DES CRÊTES.

Pour prendre l'empreinte des crêtes, nous avons modifié la technique employée précédemment dans une première expérience portant sur des animaux adultes.

Au lieu de se servir de gutta-percha, on a employé la cire à mouler, sur laquelle on a appliqué directement la crête des volailles.

On obtenait ainsi un moulage en creux, servant ensuite à obtenir un moulage en relief au plâtre. C'est sur ces derniers qu'ont porté les mensurations pour la comparaison des crêtes.

Cette méthode est bien préférable, à notre avis, à celle précédemment employée.

Nous lui avons reconnu les avantages suivants :

1° *Facilité d'exécution.* — Il n'est plus besoin de préparer la gutta-percha, la prise de l'empreinte se faisant à froid. Par conséquent le sujet se débat moins, n'étant plus incommodé, sinon par la brûlure possible de la crête, du moins par la chaleur, au contact de la gutta-percha ramollie.

2° *Exécution meilleure.* — Il est nécessaire de ramollir la gutta-percha par la chaleur. Pour obtenir une bonne empreinte, il faut que ce ramollissement soit suffisant. S'il n'est pas poussé au degré voulu, on a une matière élastique, prenant mal l'empreinte, par suite de sa dureté trop grande et d'une certaine élasticité, faisant que les détails sont estompés par la matière reprenant sa position primitive lors du retrait de la crête.

D'un autre côté, si elle est trop ramollie, elle se colle après

la crête, rendant le moulage impossible. L'obtention de ce degré de ramollissement, assez délicat à mettre au point, demande donc un doigté particulier.

On n'a pas cet inconvénient avec la cire. Le degré de ramollissement de la substance est constant, ni trop dur, ni trop mou.

Une fois la crête couchée sur la gutta, il faut l'y maintenir assez longtemps, en refroidissant par un jet d'eau sans violence, tombant à la fois sur la crête et la gutta. D'où défense du coq. Il faut prendre bien soin que ce refroidissement soit complet, aussi rapide que possible.

S'il est lent le sujet impatient se débat, cause de difficulté. S'il est incomplet, on revient au stade précédemment signalé d'élasticité de la matière : il se produit un estompage des détails, avec déformation des lignes.

Au contraire, avec la cire la crête du coq est appliquée, appuyée, et aussitôt retirée. L'animal se débat donc beaucoup moins. Il n'y a pas besoin de refroidissement et on n'a pas d'élasticité de la matière comblant les creux, rétractant les saillies.

Le tableau comparatif suivant montrera les avantages de cette seconde méthode.

Gutta-percha : Ramollissement préalable nécessaire, contact crête-gutta long, refroidissement de la gutta.

Ennuis : Difficulté de ramollissement, durée de l'opération de la prise d'empreinte, estompage possible des détails.

Cire molle : La cire une fois étendue sur un support solide en épaisseur suffisante, appliquer la crête sur la cire, exercer une pression modérée jusqu'à ce que la crête soit enfoncée de telle sorte que sa surface externe soit dans le même plan que celle de la cire. Retirer.

Avantages : Pas de ramollissement préalable de la substance à effectuer, la cire étant de consistance voulue à la température ordinaire. Brève durée de l'opération (donc moins d'ennuis du fait que l'animal se débat). Pas d'action élastique de la cire, d'où conservation parfaite de tous les détails.

Nous pensons avoir dans ce procédé un moyen d'obtenir une reproduction parfaite de la crête dans sa forme, ses dimensions, ses détails même les plus minimes.

Pour en être sûr, nous avons fait plusieurs moulages de la crête d'un même individu. Leur comparaison a montré qu'ils étaient absolument identiques.

Nous avons également recherché si on pouvait modifier cette empreinte par des pressions plus ou moins fortes sur la crête. L'expérience a montré qu'il pouvait y avoir une légère

modification de la longueur et de la hauteur, modification de l'ordre du demi-millimètre sur une crête de 10 cm. de long, c'est-à-dire de l'ordre de 1 pour 400. Les papilles de la crête sont un peu moins marquées si la pression est faible.

Mais, fait à nos yeux très important, ni leur nombre présent sur le moulage, ni leur disposition ne sont jamais modifiés.

Comme nous avons remarqué que l'on ne pouvait trouver deux crêtes identiques quant à la disposition et au nombre des papilles, analogues aux papilles digitales de l'homme ou à celles du nez du bœuf, nous pensons avoir là un moyen pratique d'identifier les volailles d'abord, de contrôler cette identité ensuite, sans contestation possible, ce qui peut avoir un très gros intérêt lors de reproducteurs de grande valeur.

Résultats des observations d'hyperpituitarisme

Le tableau suivant résume les observations faites au cours de nos expériences.

Dans une colonne spéciale, en face de chaque numéro nous avons noté les observations faites quant à l'état de santé des animaux pouvant amener des troubles dans les résultats. Cette précaution nous a permis d'éviter quelque erreur possible d'interprétation (voir tableau de la page suivante).

Ce tableau nous a permis de dresser les courbes suivantes, constatant les variations de poids des individus.

L'examen du graphique montre :

- A) 1° Du début de l'expérience jusqu'au 26 novembre (29 jours) un accroissement pondéral régulier de tous les sujets.
- 2° Du 26 novembre à la fin, un accroissement plus faible avec variations en plus ou en moins, les animaux étant soumis aux conditions de température extérieure (froid, pluie).

Ces remarques s'appliquent à tous les sujets.

- B) 1° Du 20 novembre au 26 novembre, apparition de l'instinct du chant et de la combativité. L'accroissement pondéral est inférieur à celui précédent, sauf chez les sujets injectés d'extraits L qui continuent à s'accroître dans les mêmes proportions que précédemment.

TABLEAU DES OBSERVATIONS FAITES SUR LES COQS IMPUBERES SOUMIS A L'HYPERPITUITARISME

Numéros des animaux en expérience.									
Dates	28.10 1931	4.11 ^λ 1931	18.11 1931	26.11 1931	2.12 1931	9.12 1931	16.12 1931	19.12 1931	OBSERVATIONS
6851 Témoïn	1.285 gr.	1.400 gr.	1.800 gr.	1.910 gr.	1.935 gr.	1.970 gr.	1.895 gr.	1.970 gr.	Témoïn.
8 Témoïn.	1.025 gr.	1.155 gr.	1.455 gr.	1.550 gr.	1.545 gr.	1.540 gr.	1.655 gr.	1.695 gr.	Témoïn.
14 Extrait.	1.380 gr.	1.410 gr.	1.760 gr.	1.915 gr.	2.060 gr.	2.040 gr.	2.060 gr.	2.060 gr.	Extrait L. Extrait L. Du 21 novembre au 4 décembre, cet animal a été atteint de boiterie à la suite d'une vaccination collective. C'est ce qui explique le défaut d'accroissement pondéral à partir du 28 octobre et le plateau constaté du 28.11.31 au 2.12.31. La boiterie a duré du 30 octobre au 2 décembre avec maximum du 9 novembre au 15 novembre.
Extrait.	1.050 gr.	1.065 gr.	1.250 gr.	1.345 gr.	1.350 gr.	1.510 gr.	1.590 gr.	1.645 gr.	
24 Extrait.	1.325 gr.	1.455 gr.	1.725 gr.	1.810 gr.	1.805 gr.	1.850 gr.	1.820 gr.	1.860 gr.	Extrait G.
11 Extrait.	1.300 gr.	1.405 gr.	1.595 gr.	1.725 gr.	1.650 gr.	1.765 gr.	1.820 gr.	1.830 gr.	Extrait G.

Vers le 20 novembre, apparition des instincts du chant et de combativité chez tous les sujets.

2° Lorsque ces instincts sont bien établis, variations légères de poids avec tendance à obtenir un plateau.

Il semblerait que ce fait soit dû à l'action du testicule qui entre en jeu.

L'accroissement pondéral plus fort de 1 et 8 pendant cette deuxième période tient à ce que ces animaux sont les plus petits du lot.

Action de l'extrait L. — Au début, semble ralentir la marche de la croissance, qui reprend son allure normale par la suite.

Tenant compte de la boiterie qui a frappé le n° 1, il semble que l'accroissement pondéral soit du même ordre que chez les témoins et ceux traités par l'extrait G.

Action de l'extrait G. — L'extrait G ne semble avoir aucune action sur l'accroissement pondéral des animaux.

*Renseignements donnés
par la mesure de l'empreinte des crêtes*

Les mesures prises sur le moulage des crêtes de ces animaux ne montrent rien de particulier. Il ne semble y avoir aucune modification de l'accroissement de ces organes chez les sujets traités par rapport aux témoins, les dimensions de ces crêtes étant à peu près proportionnelles au poids des animaux traités.

Autopsie. — Le 19 décembre tous les animaux du lot sont sacrifiés.

A l'autopsie, les testicules ont été prélevés ainsi que les thyroïdes.

Ces testicules pesaient :

N° 6851, témoin :

testicule droit...	11 gr. 8
testicule gauche.	12 gr.

N° 8, témoin :

testicule droit...	4 gr. 6
testicule gauche.	5 gr. 2

N° 14, extrait L :

testicule droit...	11 gr.
testicule gauche.	9 gr. 2

N° 1, extrait L :

testicule droit...	4 gr. 7
testicule gauche.	5 gr. 2

N° 24, extrait G :

testicule droit...	5 gr. 7
testicule gauche.	6 gr. 6

N° 11, extrait G :

testicule droit...	3 gr. 3
testicule gauche.	4 gr. 1

Il ne semble pas y avoir de rapport entre le poids des testicules et celui de l'animal, pas plus qu'il n'y a de variations entre les poids des testicules des sujets témoins et traités.

Des coupes de ces testicules ainsi que des thyroïdes prélevées en même temps ont été faites. Elles ne présentent rien de particulier à l'examen : témoins et traités sont identiques.

En résumé :

Extrait L : Aucune action sur le testicule.

Action sur la croissance au début ralentie,
nulle ensuite par rapport aux témoins.

Extrait G : Aucune action sur le testicule.

Aucune action sur la croissance.

HYPERPITUITARISME SUR DES COQUELETS A L'AIDE D'EXTRAIT GONADOTROPE G

Les résultats de l'expérience précédente en ce qui concerne l'extrait G nous ayant paru nuls, nous nous sommes demandé si la dose d'hormone injectée et la durée du traitement n'intervenaient pas.

Aussi avons-nous tenté une seconde série d'expériences basées sur les données suivantes :

Les animaux, approximativement de même âge que les précédents, sont injectés à doses massives dans un temps très court.

Quatre coqs sont mis à notre disposition, légèrement plus âgés que les précédents, quatre mois et demi au lieu de quatre mois.

Ces coqs sont des coqs de race commune, à plumage variable, provenant d'une même couvée.

Ils sont soumis à l'action d'un extrait gonadotrope G, plus actif que le précédent, titrant 20 unités souris. Cet extrait se présente sous forme d'une poudre blanche extemporanément soluble dans 2 cc. d'eau stérilisée lors de l'emploi.

La solution est injectée aux sujets d'expérience par la voie intrapéritonéale.

L'expérience commence le 6 décembre 1932. Elle se termine le 20 décembre 1932 par le sacrifice et l'autopsie des sujets. La durée a donc été de 15 jours au lieu de 53 jours dans les cas précédents.

Les coqs ont été répartis comme il suit :

Deux, l'un blanc, non bagué, pesant 1.570 grammes, l'autre coucou pesant 1.715 grammes, ont reçu chacun quotidiennement 2 cc. d'extrait G.

Deux autres : l'un blanc bagué pour le distinguer du précédent, pesant 1.760 gr., l'autre roux, pesant 1.060 gr., ont été conservés comme témoins.

Nous avons ainsi essayé d'égaliser le mieux possible les poids des animaux mis à notre disposition. En même temps nous prenons l'empreinte des crêtes.

Ces animaux sont repesés le 13 décembre. Nous notons les poids suivants :

Coq blanc bagué	1.770 gr.
Coq blanc non bagué	1.545 gr.
Coq coucou	1.975 gr.
Coq roux	1.170 gr.

Le coq coucou présente alors un accroissement de la crête qui a doublé de surface en une semaine, en même temps qu'apparaissait l'instinct du chant.

Le 20, les animaux sont repesés une troisième fois puis sacrifiés.

On note les poids suivants :

Coq blanc bagué	1.760 gr.
Coq blanc non bagué	1.475 gr.
Coq coucou	1.805 gr.
Coq roux	1.140 gr.

L'instinct du chant s'est aussi manifesté à cette époque sur les deux témoins.

La diminution générale de poids enregistrée semble due aux circonstances atmosphériques, une chute notable de la température s'étant produite.

Nous pouvons dresser alors les courbes de croissance ci-dessous :

Les empreintes des crêtes sont prises.

A leur examen, on note un accroissement général de surface, avec le ressaut signalé pour le coq coucou.

A l'autopsie, les testicules sont prélevés ainsi que les thyroïdes. Ces dernières se révèlent normales à l'examen chez tous les sujets.

Les testicules prélevés sont pesés. Nous notons les poids suivants :

Coq blanc bagué :

testicule droit...	7 gr.
testicule gauche.	5 gr.

Coq blanc non bagué :

testicule droit...	5 gr. 10
testicule gauche.	5 gr. 50

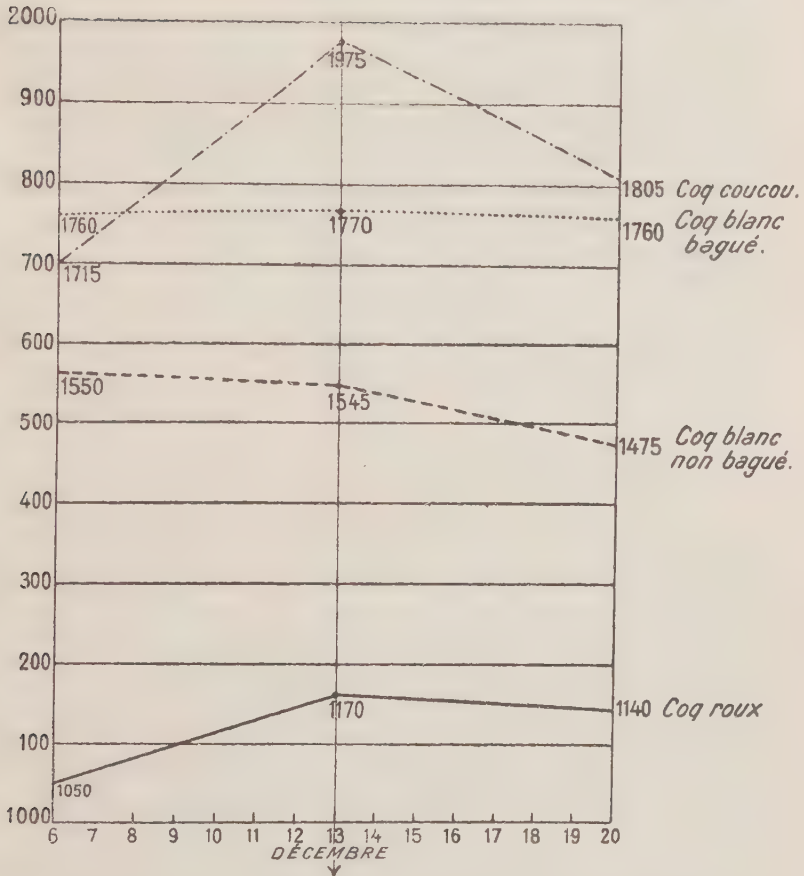
Coq coucou :

testicule droit...	2 gr. 70
testicule gauche.	2 gr. 75

Coq roux :

testicule gauche. 1 gr. 50

testicule droit... 1 gr. 20



Comme dans l'expérience précédente nous notons encore une absence complète de corrélation entre le poids de l'animal et le poids de sa glande génitale.

Nous ne pouvons non plus relever un lien quelconque, accroissement ou diminution, entre le poids des testicules des animaux traités et non traités.

L'examen histologique a révélé des testicules normaux.

De ces expériences, il résulte donc que l'extrait ne

semble pas avoir eu d'action, ni sur la date d'apparition du caractère secondaire instinct sexuel, puisqu'il est apparu sur trois sujets sur quatre, ni sur le testicule en en modifiant sa structure.

Nous sommes donc en présence d'un résultat identique au précédent, bien que les conditions d'expérience aient été différentes.

L'examen des courbes de variation de poids ne révèle non plus, par leur comparaison, aucune action particulière de l'extrait G sur la croissance, résultat encore identique à celui obtenu précédemment.

En résumé:

Action sur les caractères sexuels: nulle.

Action sur le testicule: nulle.

Action sur la croissance: nulle.

HYPERPITUITARISME SUR DES COQUELETS IMPUBERES

Pensant que l'âge des sujets pouvaient intervenir, nous avons fait une nouvelle série d'expériences, non plus sur des sujets arrivant au moment de la puberté, mais sur de tout jeunes animaux âgés de cinq semaines environ au moment de la première injection.

D'autre part, non seulement nous avons employé ici des extraits obtenus par des moyens chimiques, mais encore une préparation obtenue par broyage au mortier d'une demi-hypophyse de bœuf, fixée et conservée dans l'éther, reprise dans 2 cc. de sérum physiologique, le tout fait aussi aseptiquement que possible à l'aide d'instruments stérilisés.

Nous possédons cinq coquelets au début de l'expérience. Ces animaux, de race commune, proviennent d'une incubation artificielle.

Nous les répartissons comme il suit :

Un coquelet blanc, que pour reconnaître nous avons marqué de bleu sur le ventre, d'où la dénomination bleu V que nous emploierons pour désigner cet animal, du poids de 305 grammes, est injecté du même extrait gonadotrope G que précédemment. La dose injectée correspond à 10 unités-souris.

Un second sujet blanc, teinté de bleu sur le dos — Bleu D — pesant 370 gr. est injecté de la même dose de cet extrait.

Un troisième sujet blanc, teinté de rouge — Rouge — pesant 370 gr. est injecté à l'aide de glande hypophysaire broyée.

Toutes ces injections sont faites intrapéritonéales. Les deux derniers coqs, l'un blanc pesant 385 gr., l'autre roux pesant 320 gr., sont conservés comme témoins.

On ne peut prendre l'empreinte de la crête, celle-ci apparaissant à peine.

L'expérience, commencée le 11 mai, a pris fin le 23

mai, date à laquelle les sujets ont été sacrifiés. Sa durée a donc été de 13 jours pendant lesquels 12 injections ont été faites.

Les animaux sont repesés le 16 mai. Les poids notés sont les suivants :

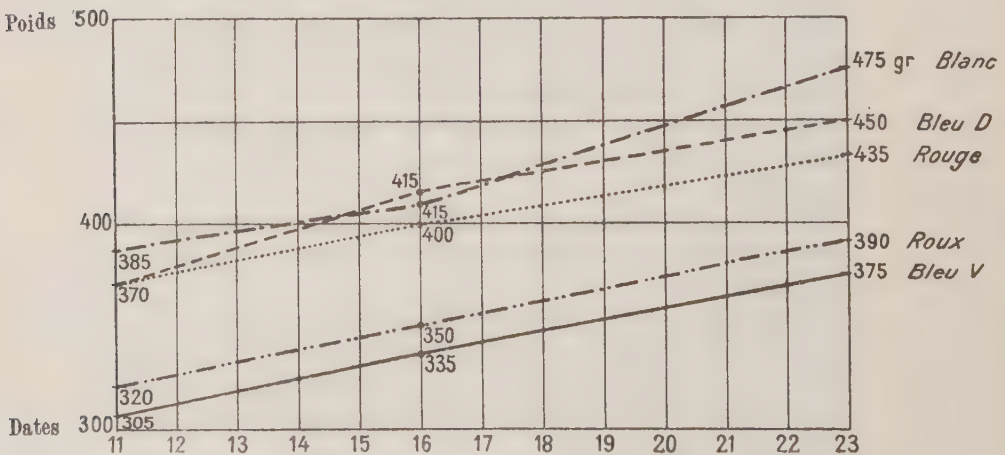
Bleu ventre	335 gr.
Bleu dos	415 gr.
Rouge	400 gr.
Blanc	410 gr.
Roux	350 gr.

Le 23 les sujets sont pesés pour la dernière fois avant d'être sacrifiés. Les poids notés sont ceux ci-après :

Bleu ventre	375 gr.
Bleu dos	450 gr.
Rouge	435 gr.
Blanc	475 gr.
Roux	390 gr.

A l'examen du sujet vivant on ne peut noter chez aucun des sujets de modification nette de la crête. La pousse des plumes est normale chez tous. Aucun signe extérieur marquant n'est relevé.

Nous dressons donc les courbes de croissance suivantes :



Autopsie. — Les animaux sacrifiés sont autopsiés et leurs testicules prélevés.

Bleu ventre: Les organes sont normaux; le testicule gauche pèse 2 gr. 55, le droit 3 gr.

Bleu dos: Mêmes constatations. Testicule gauche 2 gr. 80; testicule droit 2 gr. 75.

Blanc témoin: On note une légère congestion du lobe inférieur gauche du foie. Les autres viscères sont normaux. Testicule gauche 2 gr. 90; testicule droit 3 gr. 10.

Roux: Viscères normaux. Testicule gauche 3 gr.; testicule droit 3 gr.

Rouge: Nous avons réservé la description de l'autopsie de ce coquelet pour la fin. Ce sujet injecté d'antéhypophyse broyée présente en effet de nombreuses lésions.

On note en premier lieu un œdème intermusculaire à gauche.

Dans la cavité péritonéale se trouvent des adhérences recouvertes d'un dépôt de fibrine, formant poche, contenant l'hypophyse injectée, en quelque sorte engainée par ces formations.

On compte dix de ces formations plus ou moins volumineuses.

La rate est très hypertrophiée: cinq fois son volume normal, couverte à sa surface d'un piqueté blanchâtre très serré.

Le foie est décoloré.

Les testicules prélevés pèsent: le gauche 3 gr. 10, le droit 3 gr.

Les thyroïdes de tous ces animaux sont normales.

De cette expérience, nous ne pouvons que noter l'absence d'action antéhypophysaire, soit qu'il s'agisse de l'extrait gonadotrope G soit qu'il s'agisse de la glande.

La comparaison des testicules de ces divers sujets montre qu'en effet tous sont de même aspect et de même volume, les variations de poids notées étant d'ordre individuel.

D'autre part, aucune modification ni sur l'aspect extérieur, ni sur la croissance n'a été notée.

HYPERPITUITARISME DE CONTROLE SUR LE RAT MALE

Pour être sûr que l'absence de résultats positifs sur nos expériences précédentes n'était pas due au manque de principe actif dans nos extraits, nous avons été conduits à faire, avec ces mêmes extraits, les essais suivants chez les rats mâles adultes.

Les expériences résumées par le tableau suivant ont été faites avec l'antélobine U. P. 19. Les sujets ont été soumis à une injection par jour pendant 10 jours.

Le titrage de cet extrait est de 5 unités-souris par cm³.

	Rats recevant 0,50 cm ³ par jour		Rats recevant 1 cm ³ par jour		Témoins
Poids des rats au début de l'expérience, en grammes.	160 } 127 }	moyenne 143,5	190 } 153 }	moyenne 171.5	165 } 194 } 185 } 150 } moyenne 173.5
Poids des rats après les 10 jours d'expérience, en grammes.	156 } 122 }	moyenne 139.	170 } 153 }	moyenne 161.5	145 } 180 } 175 } 127 } moyenne 156.75
Perte de poids moyenne.	4,5 gr.		10 gr.		12 gr.
Poids des testicules après l'expérience.	1,208 } 2,401 }	moyenne 1,804.	1,112 } 1,129 }	moyenne 1,120.	2,373 } 2,478 } 1,371 } 1,960 } moyenne 2,046.
Poids des vésicules séminales après l'expérience.	1,408 } 2,064 }	moyenne 1,736.	1,113 } 1,715 }	moyenne 1,414.	0,581 } 0,720 } 0,268 } 0,742 } moyenne 0,57775.
Poids moyen des vésicules séminales pour 100 gr. d'animal après l'expérience.	1,249		0,915		0,371
Poids moyen des testicules 100 gr. d'animal après l'expérience.	1,279		0,695		1,311

Les résultats sont donc conformes aux résultats classiques, l'influence de l'hormone antéhypophysaire G sur les animaux est nette. Nous sommes donc sûrs de la qualité de nos extraits employés.

COMPARAISON DES RESULTATS DE NOS DIVERSES SERIES D'EXPERIENCES ENTRE EUX

Dressons un tableau comparatif des résultats de nos diverses expériences.

ANIMAUX en expérience	PRÉPARATION employée	ACTION sur la croissance	ACTION sur les caractères sexuels secondaires	ACTION sur le testicule	ACTION sur la thyroïde
Cogs adultes. (Expérience de longue durée.) Faible dose d'extrait.	Extrait L.	Nulle.	Il semble y avoir excitation de l'instinct sexuel sans qu'on puisse la doser. Action nulle sur les autres caractères sexuels secondaires.	Accroissement dans le rapport de 1 à 1,6.	Thyroïde plus pâle.
=====	Extrait G.	Peu nette.	Nulle.	Accroissement dans le rapport de 1 à 1,25.	Nulle.
Coquelets au moment de la puberté. (Expérience de longue durée).	Extrait L.	Peu nette, ralentie au début, nulle ensuite.	Nulle.	Nulle.	Nulle.
Faible dose d'extrait.	Extrait G.	Nulle.	Nulle.	Nulle.	Nulle.
Coquelets au moment de la puberté. (Expérience de brève durée). Forte dose d'extrait.	Extrait G.	Nulle.	Nulle.	Nulle.	Nulle.
=====	Extrait G.	Nulle.	Nulle.	Nulle.	Nulle.
Coquelets impubères. (Expérience de brève durée). Forte dose d'extrait.	Glande fraîche broyée.	Nulle.	Nulle.	Nulle.	Nulle.

DISCUSSION DE CES RÉSULTATS

Action sur la croissance.

Action nulle sauf dans deux cas où elle est peu nette et que nous jugeons être des réactions individuelles. Les deux variations constatées, l'une par injection d'extrait L, l'autre d'extrait G, sont en effet très faibles.

Injectés de ces mêmes extraits, les autres sujets n'ont pas présenté de variations.

A notre avis, les extraits L, G, l'antéhypophyse broyée n'ont pas d'action sur la croissance chez le coq dans les conditions de nos expériences.

Action sur les caractères sexuels secondaires :

Un seul cas d'excitation génésique se manifeste avec un extrait L. Cette excitation génésique, d'ailleurs difficilement mesurable, semble plutôt le fait d'une individualité. Elle s'est d'ailleurs manifestée sur le sujet le plus volumineux, aux testicules les plus gros, que nous ayons eu.

Aucune variation n'est relevée chez les autres sujets.

A notre avis, les extraits L et G n'ont pas d'action sur les manifestations sexuelles secondaires dans les conditions de nos expériences.

Action sur le testicule :

Nulle chez tous les sujets. Deux cas cependant prêtent à discussion.

Les auteurs nous donnent comme variation du poids du testicule de 20 à 25 gr. Un seul sujet présentait un développement du poids du testicule supérieur à 25 gr.; ce sujet étant le plus lourd, aux manifestations sexuelles les plus intenses.

Nous n'avions pas de renseignements sur lui avant de l'avoir entre nos mains.

Cela nous incline à penser avoir affaire à une individualité, ainsi que nous l'avons déjà dit précédemment.

A notre avis, les extraits L et G, l'hypophyse broyée n'ont pas d'action sur le développement du testicule du coq, dans les conditions de nos expériences.

Action sur la thyroïde :

Nulle dans tous les cas.

A notre avis, les extraits L et G, l'hypophyse broyée n'ont pas d'action sur la thyroïde chez le coq, dans les conditions de nos expériences.

Comparons maintenant nos résultats à ceux obtenus chez les oiseaux par les autres expérimentateurs.

CLARK, WINTERNITZ, RIDDLE et FLEMION obtiennent seuls des résultats d'accélération génitale sur les oiseaux.

PEARL, SIMPSON, RIDDLE et FLEMION dans d'autres expériences notent l'absence de modifications chez les oiseaux.

RENOULT, NOETHER, notent des résultats absolument opposés à ceux des premiers auteurs cités.

Nous-même nous obtenons des résultats nuls.

Tous ces résultats sont donc contradictoires.

Comparons encore nos résultats avec ceux obtenus chez les mammifères.

On note chez eux, par injection d'extrait L :

1° Accélération de la croissance; 2° Inhibition du *tractus génital*.

Par les extraits G et la glande transplantée :

1° Sur les sujets infantiles l'apparition précoce de la puberté; 2° Sur les adultes, une excitation génitale et génésique.

Ces résultats sont toujours obtenus dans le même sens.

Nos résultats sont donc en contradiction absolue avec ceux-ci, puisque, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés (âge des sujets, dose d'extraits injectés) par l'extrait L : action nulle, et sur l'accélération de la croissance, et sur l'inhibition du testicule.

Par l'extrait G : action nulle et sur le développement du sujet et sur son développement sexuel.

Conclusions

De nos expériences :

1° Hyperpituitarisme de longue durée sur des coqs adultes par injection d'un $1/2$ cc³ de 2 extraits antéhypophysaires (l'un gonadotrope, l'autre somatotrope) administrés par voie sous-cutanée :

à résultat nul, par l'un ou par l'autre extrait, à la fois sur le développement, sur le système génital et sur les caractères sexuels secondaires;

2° Hyperpituitarisme de longue durée sur des sujets au moment de leur puberté avec les mêmes extraits que dans le cas précédent :

à résultat nul;

3° Hyperpituitarisme de brève durée sur des sujets au moment de la puberté à l'aide de doses massives (2 cc.) d'extrait gonadotrope seul, administré par voie intrapéritonéale :

à résultat nul;

4° Hyperpituitarisme de brève durée sur de jeunes sujets de quelques semaines, à l'aide de doses massives d'extrait gonadotrope (1 cc.) et de glande broyée ($1/2$ hypophyse de bœuf) :

à résultat nul;

5° Hyperpituitarisme de contrôle chez le rat avec les mêmes extraits à résultats positifs conformes à ceux classiquement obtenus, nous permettant d'éliminer le cas de non activité des préparations employées ;

De la comparaison de ces résultats entre eux et avec ceux déjà obtenus par différents auteurs, nous tirons les conclusions générales suivantes :

On ne peut, dans aucun cas, prévoir l'action des extraits antéhypophysaires sur les oiseaux, où ces actions, de sens constant chez les mammifères, sont chez eux très variables.

Il se pourrait que ce soit une question de dose injectée, ces organismes n'étant sensibles qu'à des doses massives, doses que pourtant nous avons injectées au cours de nos expériences; ou bien que les manifestations des oiseaux aux actions des hormones hypophysaires soient différentes de celles des mammifères, et qu'alors nous ne les ayons pas saisies; ou bien qu'enfin, répondant d'une manière inverse à la question posée à la suite des expériences de LIPSCHUTZ et PAEZ, de SMITH et ENGLE, l'hypophyse des mammifères soit inactive chez les oiseaux.

Pour nous, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé, l'hypophyse des mammifères est inactive chez le coq.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT,
Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

Bibliographie

- ALLEN (B. M.). — Effects of the extirpation of the anterior lobe of the hypophysis of *rana pipiens*. *Biol. Bull.*, 1917.
- ANDERSON (E. M.). — The production of hyperplasia of the thyroïd with hyperthyroïdism in the albino rat. A preliminary report. *Canad. M. A. J.*, **28**, 23 janv. 1933.
- ANDERSON (E. M.) and COLLIP (I. B.). — Thyreotropic hormone of anterior pituitary. *Proc. Soc. exp. biol. and Méd.*, **30** : 901-903-1933.
- ANSELMINO (K. I.) et HOFFMANN (F.). — Das Fettstoffwechselhermon des Hypophysenvorderlappens : 1) Nachweis, Darstellung und Eigenschaften des Hormons. *Klin. Wochenschr.*, **10**, 2380-2383, 1931 ; 2) Stoffwechselwirkungen und Regulationnem des Hormons, **10**, 2383-2386, 1931.
- ARON (M.). — Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, **102**, p. 682-684, 29 nov. 1929.
- ASCHHEIM und ZONDEK. — Hypophysenvorderlappenhormon und Ovariahormon im Harn von Schwangeren. *Klin. Wochenschr.*, **6**, 1321, 9 juillet 1927.
- Die Schwangerschaftdiagnos aus dem Harn durch Nachwis des Hypophysenvorderlappenhormons. *Klin. Woch.*, 1928, n° 30-31.
- BAUMANN (E. J.) and HUNT (L.). — On the relation of thyroïd secretion to specific dynamic action. *J. Biol. Chem.*, **64**, 709-726, July 1925.
- BOTCHKAREFF (V.) et PREOBJAJENSKY (A. P.). — *Endocrinology*, XIV, 1930.
- BROUHA (L.). — Production and placentamats in rats injected with anterior hypophyseal fluid. *Proc. Soc. Biol. and Med.*, XXV, 488-489, 1928.
- BROUHA et SIMONNET (H.). — L'hypophyse et la sécrétion interne de l'ovaire. *C. R. Soc. Biol.*, XCVI, 1275, 1927.

- Recherches expérimentales sur les rapports entre le lobe glandulaire de l'hypophyse et le tractus génital femelle. *Annales de Physio. Biol.*, IV, n° 4, 766-771, 1928.
- Sur le mode d'action de certains extraits de lobe antérieur d'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, XXCIX, n° 26, 759, 1928.
- Le rôle endocrinien du lobe antérieur d'hypophyse. *Liège Médical*, n° 14, 28 octobre 1928.
- Les données récentes sur la pharmacodynamie et la physiopathologie expérimentale de la glande hypophysaire. *Rev. de patho. comp.*, juin 1930.
- Le système hypophyso-génital. Régulation endocrinienne du fonctionnement des glandes génitales. *Annales de médecine*, tome XXIX, n° 3, mars 1931.
- BRUTT (H.) et KNIPPING (H. W.). — Die Gasstoffwechseluntersuchung in der Chirurgischen Klinik. *Ergebn d. Chir. u. Orthopo.*, **21**, I, 67, 1928.
- CAMUS (J.) et ROUSSY (G.). — Les fonctions attribuées à l'hypophyse. Etude anatomo-pathologique. *J. de physiol. et de gene.*, **20**, 535-547, 1922.
- Les fonctions attribuées à l'hypophyse. *Ibid.*, 20, 507 à 518, 1922.
- COLLIN (R.). — La neurocrinie hypophysaire. *Arch. de Morphol. gén. et exper.*, XXVIII, 55, 1928.
- COLLIP (J. B.), SELYE (H.) and THOMPSON (D. L.). — Gonad stimulating hormones in hypophysectomised animals. *Nature*, **4**, 31-56, 1933.
- CORNER (G. W.). — The hormonal control of lactation. *Am. Physiol.*, **95**, 43-55, octobre 1930.
- CUSHING (H.). — The pituitary body and its disorders. *Philadelphie J. B. Lippincott Company*, 1912.
- Disorders of pituitary gland. *Journ. of the Am. Med. Assoc.*, **76**, 1721, juin 18-1921.
- The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (Pituitary basophilism). *Bul. Johns. Hopkins Hosp.*, **37**, 1° July 1925.
- CUSHING (H.) and TEEL (H. M.). — *Endocrinology*, t. XIV, n° 3, 1930.
- DANDY (W. E.) and REICHERT (F. L.). — Studies on experimental hypophysectomy : Effects of maintenance of life. *Bul. Johns. Hopkins Hosp.*, **37**, 1° July 1925.
- ENGLE (E. T.). — Difference in response of female macacus monkey to extracts of anterior pituitary and of human pregnancy urine. *Proc. Soc. Exper. Biol. et méd.*, **30**, 530, 1933.

- ENGLE (E. T.) and MERMOD (C.). — The effect of daily transplantation of the anterior lobe on the course of pregnancy in the rat and the mouse. *Am. J. Physiol.*, LXXX, 518-526, 1928.
- EVANS (H. M.). — The fonction of the anterior hypophysis. *Harvey lecture*, 1924.
- Present position of our knowledge of anterior pituitary fonction. *J. of the Am. Med. Assoc.*, vol. 101, n° 6, 5 August 1923.
- EVANS (H. M.) and LONG (J. A.). — The effect of anterior lobe administred intraperitoneally upon growth, maturity and estrous cycles of the rat. *Anat. Rec.*, **21**, 62-63, 1921.
- EVANS (H. M.), MEYER (K.) and SIMPSON (M. E.). — Relation of prolant to the anterior hypophyseal hormones. *Proc. Soc. exper. Biol. et Méd.*, **28**, p. 845-847, May 1931 ; *Am. J. Phys.*, **100**, 140-156, March, 1932.
- EVANS (H. M.), MEYER (K.) and SIMPSON (M. E.) and others. — Growth and gonad stimulating hormones of the anterior hypophysis. *Memoirs University of Californie*, II, 1933.
- EVANS (H. M.), MEYER (K.), SIMPSON (M. E.) and REICHERT (F. L.). — Disturbance of carbohydrate metabolism in normal dogs injected with the hypophysial growth hormones. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Méd.*, **29**, 857-858, April 1932.
- EVANS (H. M.) and SIMPSON (M. E.). — Antagonism of growth and sex hormones of the anterior hypophysis. *J. Am. Méd. assoc.*, XCI, 1337, 1928
- A comparaision of the ovarian changes produced in immature animals by implants of hypophyseal tissue and hormone from the urine of pregnant women. *Am. J. Physiol.*, **89**, 371-374, July 1929.
- Hormones of the anterior hypophysis. *Am. J. physiol.*, **98**, 511-546, oct. 1931.
- EVANS (H. M.), SIMPSON (M. E.) and AUSTIN (P. R.). — The hypophyseal substance giving increased gonadotropic effects when combined with prolant. *J. Exp. Med.*, **57**, 6, 897, 1933.
- FOSTER (G. L.) and SMITH (P. E.). — Hypophysectomy and replacement therapy in relation to basal metabolism and specific dynamic action in the rat. *J. Am. Méd. Assoc.*, **87**, 2151-2153 (Déc. 25), 1926.
- GEILING (E. M. K.), CAMPBELL (D.) and ISHIKAWA (Y.). — The effect of insulin on hypophysectomised dogs. *J. Pharmacol. et exper. therapy*, **31**, 247, July 1927.

- GOETSCH (E.). — The influence of pituitary feeding upon growth and sexual development. *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.*, XXVII, 29-50, 1916.
- HOSKINS (E. R.). — The interrelation of the thyroïd and hypophysis in the growth and development of frog larvae. *Endocrinology*, V, I, 32, 1920.
- HOUSSAY (B. A.) et MAGENTA (M. A.). — Sensibilidad en los perros hipofisoprivos a la insulina. *Rev. Assoc. Med. argent.*, 37-26, 1924.
- LANE-CLAYPON (J. E.) and STARLING (E. H.). — An experimental inquiry into the factors which determine the growth and activity of the mammary glands. *Proc. Roy. Soc. B.*, **77**, 55, 1906.
- LAROCHE (G.) et SIMONNET (H.). — Les propriétés pharmacodynamiques des extraits de lobe antérieur d'hypophyse. Recherches expérimentales et cliniques. *Ann. Méd.*, tome XXXIII, n° 2, 124-157, fév. 1933.
- LEONARD (S. L.). — Increased stimulation of immature rats ovaries by combined injection of prolactin and hypophyseal sex hormones. *Proc. exp. Biol. Med.*, 30, 403, 1932.
- LOEWE (S.). — Ueber weibliche Sexualhormone. II. Nachweis brunsterzeugender Stoffe im weiblichen Blute. *Klin. Wochenschr.*, **4**, 1407, 1925.
- LIPSCHUTZ (A.) et KALLAS. — Hormones hypophysaires chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, XCIX, 450-454, 1923.
- LIPSCHUTZ (A.) et PAEZ (R.). — Etude expérimentale sur les relations entre les corps adipeux, les glandes sexuelles et l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, XCIX, 454-456, 1928.
- MAC LEAN (A. J.). — Transbuccal approach to encephalon in experimental operations upon carnivora pituitary, pons and ventral medulla. *Ann. Surg.* 88-985, déc. 1928.
- MARINE (D.) and ROSEN (S. H.). — Exophthalmos in thyroidectomized guinea pigs by thyrotropic substance of anterior pituitary and mechanism involved. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 30, 901-903, 1933.
- MILNE-EDWARDS (H.). — La physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux.
- NOETHER (P.). — Über die Wirkung der Extrakte des Hypophysenvorderlappens und aus Schwangerharn auf die Ovulation des Huhns. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **150**, 326-331, 1930.
- PETIT (M.). — Conditions anatomiques de la castration du coq. *Rev. Vét. et J. Méd. Vét. et de Zootech. réunies*, 252-263, mai 1931.

- PEZARD (A.). — Caractères sexuels secondaires. *Traité de physiologie normale et pathologique* Ch. Roger et L. Binet, tome XI, page 125. Reproduction.
- PHILIPP (E.). — Die Bildungsstätte des « Hypophysenvorderlappenhormons » in der Gravidität. *Zentralbl. f. Gynak.* **54**, 1854, 26 juillet 1930.
- PUTNAM (T. S.) and BENEDICT (E. B.). — Further report of a case of experimental canine gigantism. *Proc. Amer. Physy. Soc.* in *Am. J. Physiol.* LXXXV, 431, 1928.
- PUTNAM (T. S.) BENEDICT (E. B.) and TEEL (H. M.). — Studies in acromegaly : experimental canine acromegaly produced by injection of anterior lobe pituitary extract. *Arch. Surg.* **13**, 1708, april 1929.
- PUTNAM (T. S.) and TEEL (H. M.). — The preparation of a sterile active extract from the anterior lobe of the hypophysis. *Am. J. Physiol.* LXXXIV, 157-164, 1928.
- REICHERT (F. L.). — The results of replacement therapy in a hypophysectomised puppy. Four months of treatment with daily pituitary heterotransplant. *Endocrinology*, **12**, 451 July-August 1928.
- REICHERT (F. L.), PENCHARZ (R. I.), SIMPSON (M. E.), MEYER (K.) and EVANS (H. M.). — Ineffectiveness of prolan in hypophysectomised animals. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* **28**, 843-844, may 1931.
- Relative ineffectiveness of prolan in hypophysectomised animals. *Am. J. Phys.* 100-158, march 1932.
- RIDDLE (O.) and FLEMION (F.). — The role of the anterior pituitary in hastening sexual maturity in ring doves. *Am. J. Physiol.* LXXXVII, 110-123, 1928.
- RIDDLE (O.) and POLHEMUS (I.). — Studies on the physiology of reproduction in birds : XXX. Effects of anterior pituitary hormone on gonads and other organ weights in the pigeon. *Am. J. Physiol.* **98**, 121, August 1931.
- SCHOCKAERT (J.). — Hyperplasia of thyroïd and exophtalmos from treatment with anterior pituitary in young ducks. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.* **29**, 306-308, 1931.
- Response of the male genital system of the immature domestic duck to injections of anterior pituitary substances. *Anatom. Record.* **50**, 381-397, 1931.
- Le coq impubère comme test de l'hormone gonadotrope préhypophysaire. *C. R. Soc. Biol.* **3**, 1905-1932.
- SCHOUR (I.) and VAN DYKE (H. B.). — Effect of hypophysectomy on the incisor of the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **28**, 943, June 1931.

- SIGMUND (H.) und MAHNERT (A.). — Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung infantile und fetalen Hypophysenvorderlappenhormons und infantile Keimdrüsen. *Münch. Med. Woch.*, 1835-36, 1928.
- SIMONNET (H.). — L'hypophyse — sa physiologie normale et pathologique. *Rec. Med. Vet.* Tome CVI, Janvier 1930.
- SMITH (C. S.). — The alleged effect on body growth and gonad development of feeding pituitary gland substance to normale white rats. *Am. J. Physiol.* LXV, 277-181, 1928.
- SMITH (P. E.). — Ablation and transplantation of the hypophysis in the rat. *Anat. Rec.* XXII, 221, 1926.
- The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. *J. Am. Med. Ass.*, **88**, 158, 15 janv. 1927.
- Genital system responses to daily pituitary transplants. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, XXIV, 337-338, 1927.
- Hastening development of female genital system by daily homoplastic pituitary transplant. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **24**, 1321, 9 July 1927.
- Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. *Am. J. Anat.*, 45, 205, March 1930.
- SMITH (P. E.) and ENGLE (E. T.). — Induction of precocious sexual maturity in the mouse by daily pituitary homo- and hetero-transplants. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, XXIV, 561-562, 1927.
- VAN DYKE (H. B.) and WALLEN-LAWRENCE (Z.). — On the growth promoting hormone of the pituitary body. *J. Pharmacol. and. Exper. Therap.*, **40**, 413, Déc. 1930.
- WALKER (A. T.). — An inhibition in ovulation in the fowl by the intraperitoneal administration of fresh anterior hypophysial substance. *Am. J. Physiol.*, 74, 249-256, 1925.
- ZONDEK (B.). — Ueber die Funktion des Ovariums. *Deutsch. med. Wochensch.* 52 (Feb. 19) 1926.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
<i>Première partie. — L'HYPOPHYSE</i>	11
I. — Anatomie	11
II. — Histologie	13
III. — Physiologie normale et physiopathologie... .	15
a) Hypophysectomie	16
b) Effets de l'ablation du lobe antérieur	18
c) Etude et contrôle biologique de chacun de ces effets	19
1° Action sur le métabolisme des graisses.	19
2° Action sur le métabolisme respiratoire et sur la thyroïde	20
3° Action sur le métabolisme des sucres... .	21
4° Action sur le cortex surrénal	21
5° Action sur la croissance	22
6° Action sur le système génital et la ma- melle	23
IV. — Essais thérapeutiques après hypophysectomie.	25
I) Par ingestion de glande	25
II) Par les transplants hypophysaires	25
III) Par les extraits antéhypophysaires	27
V. — Hyperpituitarisme expérimental	29
a) Hyperpituitarisme par ingestion de glande.. . . .	29
b) Hyperpituitarisme par les transplants de glande	30
c) Hyperpituitarisme par les extraits	35
1° Préparations antéhypophysaires, titrage.	38
2° Action de ces différents groupes d'ex- traits	41
Action des extraits gonadotropes	41
Action des extraits somatotropes	41
Action sur la croissance	42
Action sur le tractus génital	42
Action des extraits folliculinoïdes	45

VI. — Hormones du lobe antérieur d'hypophyse ..	47
Diagnostic biologique de la grossesse	48
Identité de cette hormone et de l'hormone anté-	
hypophysaire gonadotrope	49
VII. — Action des hormones sexuelles sur le fonc-	
tionnement du complexe hypophyso-génital	51
a) Action due à une hypercrinie	51
b) Action due à la suppression des hormones	
génitales	52
c) Action de l'état de plénitude du tractus gé-	
nital sur l'antéhypophyse	52
d) Action sur le complexe hypophyso-génital des	
autres hormones des autres glandes endocri-	
nes	53
VIII. — Discussion et interprétation des faits	55
a) Déterminisme des phénomènes génitaux com-	
muns aux deux sexes	55
1° Puberté	55
2° Vie sexuelle	56
3° Ménopause	56
b) Phénomènes génitaux particuliers au sexe fe-	
melle. — Processus régulateur du complexe	
hypophyso-ovarien	57
1° Cycle sexuel	57
2° Grossesse et lactation	60
IX. — Conclusion	63
<i>Deuxième partie. — ESSAI D'HYPERPITUITARISME EXPÉRI-</i>	
<i>MENTAL COMPARÉ CHEZ LE COQ</i>	<i>65</i>
Etat actuel de l'hyperpituitarisme chez les oiseaux.	65
Notions sur le système génital du coq	67
Données générales de notre expérimentation	69
Effets de l'injection quotidienne d'extraits de lobe	
antérieur d'hypophyse sur le coq adulte	71
Effet de l'injection quotidienne d'extraits de lobe an-	
térieur d'hypophyse sur des coquelets au moment	
d'apparition de la puberté	75
Empreinte des crêtes	77
Hyperpituitarisme sur des coquelets à l'aide d'ex-	
trait gonadotrope G.	83
Hyperpituitarisme sur des coquelets impubères ...	87
Hyperpituitarisme de contrôle sur le rat mâle.....	91
Comparaison des résultats de nos diverses séries	
d'expériences entre eux	92
Conclusions	95
Bibliographie	97

